

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO – UNISA
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E BEM-
ESTAR ANIMAL**

RODRIGO FRANCISCO

**Avaliação da função ventricular esquerda por meio de
ecocardiograma bidimensional e “*speckle tracking*” em cães com
hiperadrenocorticismo espontâneo**

São Paulo
2017

RODRIGO FRANCISCO

Avaliação da função ventricular esquerda por meio de ecocardiograma bidimensional e “*speckle tracking*” em cães com hiperadrenocorticismo espontâneo

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Medicina e Bem-Estar Animal da Universidade Santo Amaro – UNISA, para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Departamento:

Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal

Área de concentração:

Clínica Médica e Cirúrgica dos Animais

Orientadora:

Profa. Dra. Viviani De Marco Bernardes

Coorientador:

Prof. Dr. Guilherme Gonçalves Pereira

São Paulo
2017

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

Francisco, Rodrigo

Avaliação da função ventricular esquerda por meio de ecocardiograma bidimensional e “*speckle tracking*” em cães com hiperadrenocorticismos espontâneo / Rodrigo Francisco. -- 2017.

90 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade Santo Amaro - UNISA, São Paulo, 2017.

Orientador: Profa. Dra. Viviani De Marco Bernardes.

Coorientador: Prof. Dr. Guilherme Gonçalves Pereira.

1. Canino. 2. Ecocardiograma. 3. Hiperadrenocorticismos. 4. Miocárdio. 5. *Strain Rate*. I. Bernardes, Viviani De Marco. II. Pereira, Guilherme Gonçalves. III. Título.

RODRIGO FRANCISCO

Avaliação da função ventricular esquerda por meio de ecocardiograma bidimensional e “*speckle tracking*” em cães com hiperadrenocorticismo espontâneo

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Medicina e Bem-Estar Animal da Universidade Santo Amaro – UNISA, para obtenção do título em Mestre em Ciências.

Orientadora: Profa. Dra. Viviani De Marco Bernardes e **Coorientador:** Prof. Dr. Guilherme Gonçalves Pereira

São Paulo, de de 2017.

Banca Examinadora

Profa. Dra. Viviani De Marco Bernardes

Doutor em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Ronaldo Jun Yamato

Doutor em Clínica Veterinária pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Kleber, da Cunha Peixoto Junior

Doutor em Reprodução Animal pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

AGRADECIMENTOS

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida, autor de meu destino, meu guia, socorro presente na hora da angústia, ao meu pai Manoel Francisco Filho, minha mãe Antônia Aparecida Marcelo Francisco e aos meus irmãos.

Agradeço a meus professores e aos meus colegas que me ajudaram na conclusão da tese de Mestrado.

À professora Viviani de Marco, pela paciência na orientação e incentivo que tornaram possível a conclusão desta tese.

Aos Professores e acima de tudo amigos Guilherme Gonçalves Pereira, Luciano Pereira, Matheus Mantovanni e Ronaldo Jun Yamato. Companheiros de Caminhada ao longo de minha vida profissional. Eu posso dizer que a minha formação, inclusive pessoal, não teria sido a mesma sem as suas pessoas.

E o que dizer a você Josyanne Christine Oshika Francisco? Obrigada pela paciência, pelo incentivo, pela força e principalmente pelo carinho. Valeu a pena toda distância, todo sofrimento, todas às renúncias. Valeu a pena esperar. Hoje estamos colhendo, juntos, os frutos do nosso empenho! Esta vitória é muito mais sua do que minha!!! Te amo muito!

Dedico esta, bem como todas as minhas demais conquistas, a minha amada madrinha Lindinalva, que falta a senhora me faz!!! e minha preciosa filha Júlia Francisco, meu melhor e maior presente...

RESUMO

FRANCISCO, R. **Avaliação da função ventricular esquerda por meio de ecocardiograma bidimensional e “speckle tracking” em cães com hiperadrenocorticismo espontâneo.** [Evaluation of left ventricular function using two-dimensional echocardiography and speckle tracking in dogs with spontaneous hyperadrenocorticism]. 2017. 90 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade Santo Amaro - UNISA, São Paulo, 2017.

O hiperadrenocorticismo (HAC) é uma endocrinopatia caracterizada por concentrações persistentemente elevadas de cortisol na corrente sanguínea e manifestações clínicas diversificadas. Aproximadamente metade dos cães com HAC desenvolvem hipertensão arterial sistêmica (HAS) podendo evoluir para hipertrofia ventricular esquerda. O presente trabalho teve como objetivo avaliar a função sistólica do ventrículo esquerdo em cães com HAC, por meio da ecodopplercardiografia bidimensional e *speckle-tracking* (2D-STE) correlacionando os achados ecocardiográficos com a presença de hipertensão arterial sistêmica e hipertrofia miocárdica do ventrículo esquerdo. Foram incluídos 16 cães com diagnóstico de HAC (Grupo 1) e dez cães hígidos para compor o grupo controle (Grupo 2). O Grupo 1 compreendeu 16 animais, sendo 3 machos e 13 fêmeas, com idade média de $11,18 \pm 3,05$ anos, peso médio de $7,45 \pm 2,4$ kg e PAS média de 161 ± 25 mmHg e o Grupo 2 compreendeu dez animais, sendo 7 machos e 3 fêmeas com idade média de $6,4 \pm 2,95$ anos, peso médio de $5,28 \pm 1,54$ Kg e PAS média de $128,9 \pm 14,33$. Foi observado hipertrofia miocárdica do tipo concêntrica na ecocardiografia convencional em 18,75% ($n=3/16$) dos animais com HAC, dentre esses, 33,3%, ($n= 1/3$) era normotenso e 66,6%, ($n = 2/3$) eram hipertensos. Os valores da média global de StR (s^{-1}) radial ($p= 0,019$), StR (s^{-1}) circunferencial endocárdico ($p= 0,005$), epicárdico ($p= 0,003$) e StR (s^{-1}) longitudinal epicárdico ($p= 0,043$) obtidos por meio do *speckle tracking* (2D-STE) foram superiores àqueles encontrados no grupo controle. Não foi identificada disfunção sistólica em nenhum animal com HAC, e da mesma forma, não foi observada correlação entre a hipertensão arterial sistêmica e a hipertrofia ventricular esquerda com as variáveis analisadas do 2D-STE. A hipótese inicial, de que o 2D-STE permitiria a identificação precoce de disfunção sistólica não detectada pela ecocardiografia convencional, não foi confirmada no presente estudo. Todavia, a identificação de maior deformação miocárdica nos cães com HAC foi um achado

inesperado, que necessitará de mais estudos para esclarecer o seu significado sobre a dinâmica miocárdica em cães com hiperadrenocorticismos hipofisários.

Palavras-chave: Canino. Ecocardiograma. Hiperadrenocorticismos. Miocárdio. *Strain*.
Strain Rate.

ABSTRACT

FRANCISCO, R. **Evaluation of left ventricular function using two-dimensional echocardiography and speckle tracking in dogs with spontaneous hyperadrenocorticism.** [Avaliação da função ventricular esquerda por meio de ecocardiograma bidimensional e “*speckle tracking*” em cães com hiperadrenocorticismismo espontâneo]. 2017. 90 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade Santo Amaro - UNISA, São Paulo, 2017.

Hyperadrenocorticism (HAC) is an endocrinopathy characterized by persistently high concentrations of cortisol in the bloodstream and diverse clinical manifestations. Approximately half of the dogs with HAC develop systemic arterial hypertension (SAH) and may evolve to left ventricular hypertrophy. The aim of the present study was to evaluate the left ventricular systolic function in dogs with HAC by means of two-dimensional and speckle-tracking (2D-STE) echocardiography correlating the echocardiographic findings with the presence of systemic arterial hypertension and left ventricular myocardial hypertrophy. We included 16 dogs diagnosed with HAC (Group 1) and ten healthy dogs to form the control group (Group 2). Group 1 comprised 16 animals, 3 males and 13 females, with a mean age of 11.18 ± 3.05 years, mean weight of 7.45 ± 2.4 kg and mean SBP of 161 ± 25 mmHg and Group 2 Comprised ten animals, seven males and three females with a mean age of 6.4 ± 2.95 years, mean weight of 5.28 ± 1.54 kg and mean SBP of 128.9 ± 14.33 . Concentrating myocardial hypertrophy on conventional echocardiography was observed in 18.75% ($n = 3/16$) of the animals with HAC, among them, 33.3% ($n = 1/3$) was normotensive and 66.6% ($N = 2/3$) were hypertensive. The global's value mean StR (s-1) radial ($p = 0.019$), endocardial circumferential StR ($p = 0.005$), epicardial ($p = 0.003$) and epicardial = 0.043) obtained by speckle tracking (2D-STE) were higher than found in the control group. A systolic dysfunction was identified in any animal with HAC, and likewise, no correlation was observed between systemic arterial hypertension and left ventricular hypertrophy with the analyzed 2D-STE variables. The initial hypothesis that 2D-STE would allow the identification of dysfunction not detected by conventional echocardiography, allowing early diagnosis and studies on therapeutic strategies, was not confirmed based on the present study. Meanwhile, the identification of greater myocardial deformation in HAC dogs was found unexpected and important, opening a perspective for the use of this

parameter in the future investigations on myocardial dynamics in patients with pituitary hyperadrenocorticism.

Keywords: Canine. Echocardiogram. Hyperadrenocorticism. Myocardium. Strain. Strain Rate.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Anatomia da glândula hipófise	20
Figura 2 -	Diagrama esquemático da anatomia microscópica da glândula adrenal mostrando as diferentes zonas e produção hormonal.....	21
Figura 3 -	Ilustração esquemática da obtenção dos dados para o cálculo do Strain e Strain rate, no corte longitudinal apical quatro câmaras	33
Figura 4 -	Representação gráfica das curvas de strain (A) e strain rate (B), mensuradas na parede livre do ventrículo, obtidas pelo corte transversal eixo curto paraesternal direito, em cão saudável.....	34
Figura 5 -	Vetores de direção e velocidade (em verde) gerados pelos speckles na imagem bidimensional do ecocardiograma, no corte apical paraesternal esquerdo quatro câmaras de um cão da raça Yorkshire Terrier saudável	36
Figura 6 -	Representação esquemática dos diferentes tipos de deformação miocárdica.....	37
Figura 7 -	A deformação miocárdica pode ser aferida nos três planos ortogonais, resultando nas deformações longitudinal, radial e circunferencial	38
Figura 8 -	Ilustrações demonstrando os sentidos de deformação miocárdica pelo plano ortogonal e suas curvas representativas, obtidas pela ecocardiografia speckle tracking bidimensional	39
Figura 9 -	Exemplo de captura na ecocardiografia convencional para obtenção Modo – M na análise da função sistólica ventricular esquerda	47
Figura 10 -	Exemplo de captura dos speckles no sistema com tecnologia optical flow (Esaote X-Strain)	49
Figura 11 -	Exemplo dos deslocamentos dos pontos, sendo representados por vetores, que apresentam mudanças instantâneas de direção e sentido.....	50

Figura 12 - Representação gráfica do Strain e Strain rate longitudinal obtidos pelo corte longitudinal paraesternal esquerdo apical quatro câmaras	51
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características clínicas dos animais pertencentes ao Grupo HAC - São Paulo - 2017	53
Tabela 2 -	Identificação dos animais pertencentes ao grupo controle - São Paulo - 2017	54
Tabela 3 -	Valores ecodopplercardiográficos e pressão arterial dos 16 cães com HAC - São Paulo - 2017	55
Tabela 4 -	Valores ecodopplercardiográficos e pressão arterial dos cães do grupo controle - São Paulo - 2017	56
Tabela 5 -	Valores de análise de correlação entre as variáveis ecodopplercardiográficas e a pressão arterial sistólica - São Paulo - 2017	57
Tabela 6 -	Variáveis ecodopplercardiográficas obtidas nos cães saudáveis (grupo controle) nos cães com hiperadrenocorticismismo (HAC) - São Paulo - 2017	58
Tabela 7 -	Valores de strain (St) e strain rate (StR) radial, obtidos por meio do speckle tracking bidimensional, de cães saudáveis (grupo controle) e de cães com hiperadrenocorticismismo (HAC) - São Paulo - 2017	59
Tabela 8 -	Valores de strain (St) circunferencial da camada endocárdica (Endo) e epicárdica (Epi), obtidos por meio do speckle tracking bidimensional, de cães saudáveis (grupo controle) e de cães com hiperadrenocorticismismo (HAC) - São Paulo - 2017	60
Tabela 9 -	Valores de strain rate (StR) circunferencial da camada endocárdica (Endo) e epicárdica (Epi), obtidos por meio do speckle tracking bidimensional, de cães saudáveis (grupo controle) e de cães com hiperadrenocorticismismo (HAC) - São Paulo - 2017	61
Tabela 10 -	Valores de strain (St) longitudinal da camada endocárdica (Endo) e epicárdica (Epi), obtidos por meio do speckle tracking	

bidimensional, de cães saudáveis (grupo controle) e de cães com hiperadrenocorticismo (HAC) - São Paulo - 2017	62
Tabela 11 - Valores de strain rate (StR) longitudinal da camada endocárdica (Endo) e epicárdica (Epi), obtidos por meio do speckle tracking bidimensional, de cães saudáveis (grupo controle) e de cães com hiperadrenocorticismo (HAC) - São Paulo - 2017	63
Tabela 12 - Valores de strain (St) e strain rate (StR), obtidos por meio do speckle tracking bidimensional, de cães saudáveis (grupo controle) e de cães com hiperadrenocorticismo (HAC) - São Paulo - 2017	64
Tabela 13 - Valores de análise de correlação entre as variáveis ecodopplercardiográficas e a os valores de pressão arterial sistólica em 16 cães com HAC - São Paulo - 2017	65
Tabela 14 - Valores de análise de correlação entre as variáveis ecodopplercardiográficas e relação Septo/Ao e Parede/Ao - São Paulo - 2017	65
Tabela 15 - Valores de análise de correlação entre as variáveis ecodopplercardiográficas e relação Septo/DIVEd e Parede/DIVEd - São Paulo - 2017	66

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A - Características laboratoriais dos 16 cães com HAC	87
APÊNDICE B - Características laboratoriais nos cães do grupo controle	88
APÊNDICE C - Variáveis demográficas, hematológicas e pressão arterial sistólica avaliadas de cães saudáveis (grupo controle) e de cães com hiperadrenocorticismos (HAC) sem ou com hipertensão arterial sistêmica (HAS).....	89
APÊNDICE D - Dados hormonais e ultrassonográficos dos animais com HAC	90

LISTA DE SIGLAS

ACVIM American College of Veterinary Internal Medicine

ANOVA Análise de variância

LISTA DE ABREVIATURAS

A	Pico tardio de velocidade de enchimento ventricular
AE	Átrio esquerdo
ALT	Alanina Aminotransferase
Ao	Aorta
AT1R	Receptor do tipo II de angiotensina II
2D-STE	<i>Speckle tracking</i> bidimensional
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
CMH	Cardiomiopatia hipertrófica
E	Pico inicial de velocidade de enchimento ventricular
Endo	Endocárdica
Epi	Epicárdica
F	Fêmea
FA	Fosfatase alcalina
FE%	Fração de ejeção
FS%	Fração de encurtamento
iECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IDIVED	Índice do diâmetro final diastólico do ventrículo esquerdo
IDIVES	Índice do diâmetro final sistólico do ventrículo esquerdo
HAC	Hiperadrenocorticismo
HACHD	Hiperadrenocorticismo hipófise dependente
HACAD	Hiperadrenocorticismo adrenal dependente
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
LVDd	diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
LVDs	diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo

M	Macho
PAS	Pressão arterial sistêmica
PU/CU	Relação proteína creatinina urinária
PPVED	Parede livre do ventrículo esquerdo
RM	Ressonância magnética
SRA	Contração atrial
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
SRE	Enchimento ventricular precoce
SIVD	Septo interventricular
St	<i>Strain</i>
StR	<i>Strain Rate</i>
TC	Tomografia computadorizada
TDE	Tempo de desaceleração da onda E
TDI	Doppler tecidual
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
US	Ultrassom
V	Velocidade
VE	Ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	REVISÃO	20
2.1	HIPERADRENOCORTICISMO.....	20
2.2	HIPERCORTISOLISMO E HIPERTENSÃO ARTERIAL.....	29
2.3	ECOCARDIOGRAFIA.....	31
2.4	DOPPLER TECIDUAL.....	32
2.4.1	<i>Speckle Tracking</i> Bidimensional	35
3	HIPÓTESE	41
4	OBJETIVOS	42
5	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	43
6	MATERIAL E MÉTODOS	44
6.1	ANIMAIS	44
6.2	METODOLOGIA	45
6.2.1	Pressão Arterial Sistêmica	45
6.2.2	Estudo Ecocardiográfico Convencional e Tecidual	46
7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	52
8	RESULTADOS	53
8.1	ANIMAIS	53
9	DISCUSSÃO	67
10	CONCLUSÃO	74
11	LIMITAÇÕES	75
	REFERÊNCIAS	77
	APÊNDICES	86

1 INTRODUÇÃO

O hiperadrenocorticismo (HAC) é condição clínica frequentemente diagnosticada em cães, e sendo caracterizada por manifestações físicas e bioquímicas resultantes de uma exposição crônica à elevada concentração sanguínea de cortisol. Esta doença é frequentemente chamada de síndrome de Cushing, pois foi Harvey Cushing, um neurocirurgião, que descreveu o primeiro relato da doença em humanos em 1932 (KOOISTRA; GALAC, 2010).

Os pacientes humanos com HAC apresentam maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares devido à estimulação do sistema renina-angiotensina e de receptores de mineralocorticoides e glicocorticoides presentes em miócitos, podendo levar ao desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica, hipertrofia ventricular esquerda e fibrose miocárdica (REUSCH; SCHELLENBERG; WENGER, 2010).

Estima-se que metade dos cães com HAC apresentam hipertensão arterial sistêmica. Nestes cães, o miocárdio do ventrículo esquerdo desenvolve hipertrofia para compensar a pós-carga aumentada e o estresse sistólico da parede. A hipertensão arterial sistêmica induz modificações na estrutura do ventrículo esquerdo, as quais podem ser expressas por diferentes padrões: hipertrofia concêntrica e hipertrofia excêntrica (KOUZU et al., 2011).

Em alguns casos, a hipertensão arterial sistêmica pode não causar alterações na ecocardiografia convencional, como a hipertrofia ventricular esquerda; nesses casos, a realização da modalidade *speckle-tracking* (rastreamento de pontos) pela ecocardiografia bidimensional (2D-STE) pode ser interessante e identificar de forma precoce alterações do músculo cardíaco, por meio da avaliação da deformação miocárdica, ou *strain* miocárdico (St). Nestes casos podem ser encontrados menores valores de *strain* longitudinal (ALMEIDA et al., 2013).

Sabe-se que, em pacientes humanos com cardiomiopatia hipertrófica (CMH), a avaliação do St pelo 2D-STE possibilita a identificação de alterações miocárdicas precoces, mesmo naqueles casos que, aparentemente, apresentam função sistólica ventricular esquerda normal. Os valores de St apresentam-se inferiores em pacientes com CMH (ALMEIDA et al., 2013).

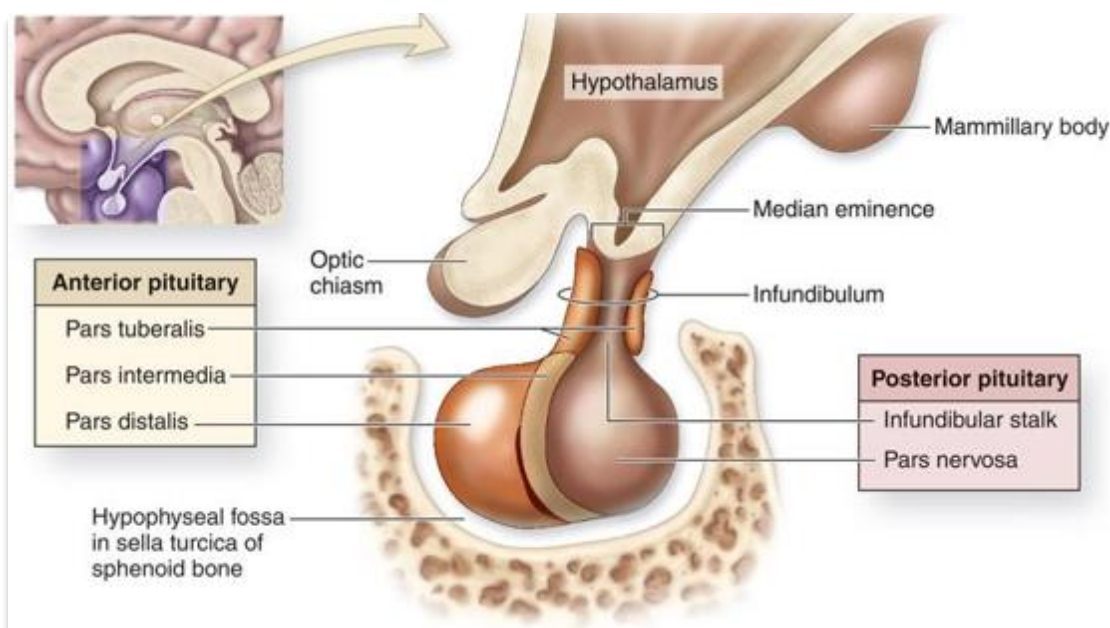
Com base nessas informações o presente estudo tem como finalidade pesquisar a disfunção sistólica, por meio da investigação do grau de deformação miocárdica, pela técnica de *speckle tracking*, nos cães com HAC espontâneo, correlacionando esses achados com a hipertensão arterial sistêmica e a hipertrofia miocárdica, achados frequentes nos pacientes com esta enfermidade. Essas informações irão colaborar para a identificação de complicações cardiovasculares, permitindo assim estabelecer protocolos terapêuticos mais adequados.

2 REVISÃO

2.1 HIPERADRENOCORTICISMO

A hipófise canina é uma glândula endócrina envolvida nas funções do crescimento, metabolismo e reprodução. É composta pela adeno-hipófise (*pars distalis*, ou lobo anterior), que compreende a maior parte da hipófise e é responsável pela secreção dos hormônios; neuro-hipófise (*pars nervosa*, ou lobo posterior), *pars intermedia* (lobo intermediário) e a *pars tuberalis* (Figura 1). O lobo posterior deriva do neuroectoderma, enquanto o anterior e o intermediário derivam do tecido ectodérmico oral (GRECO; STABENFELDT, 2008).

Figura 1 - Anatomia da glândula hipófise



Fonte: <https://www.studyblue.com/notes/n/unit-2-histology/deck/9106130>, 2016.

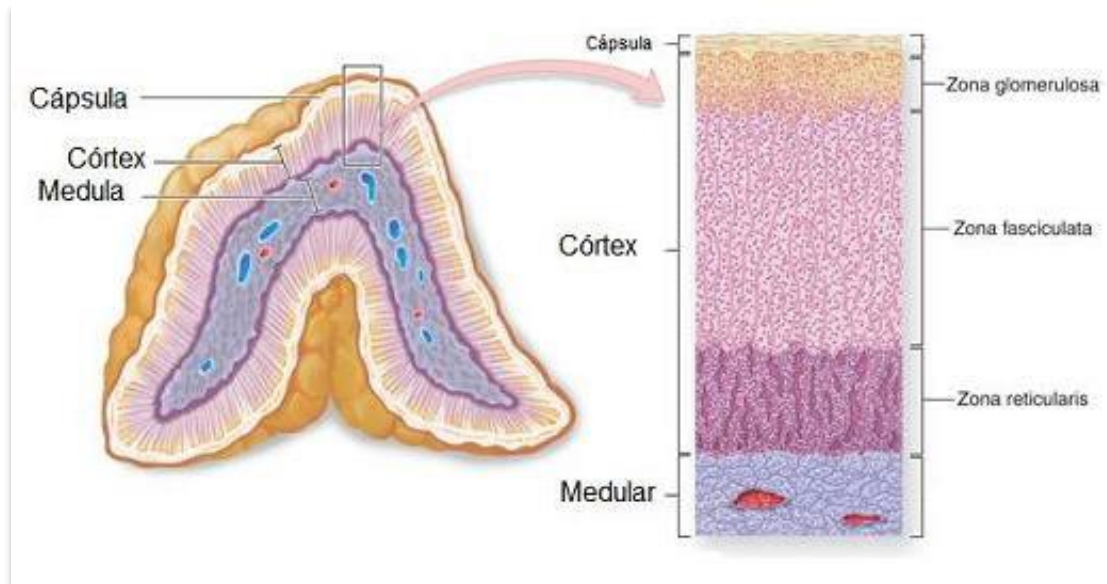
Nos animais domésticos, os tumores funcionais da hipófise, geralmente, derivam das células corticotróficas da *pars distalis* e, menos frequentemente, da *pars intermedia* e estão associados à síndrome clínica de hiperadrenocorticism (DE MARCO, 2010).

As glândulas adrenais são compostas de uma região cortical e uma medular. O córtex da adrenal envolve completamente a medula sendo constituído de 3 zonas

distintas, quais sejam: a zona glomerulosa (responsável pela produção de mineralocorticoides), zona fasciculada (responsável pela produção de glicocorticoides) e zona reticulada (responsável pela produção de hormônios sexuais) (Figura 2). Os hormônios podem ainda ser divididos em 3 grupos, com base nas suas ações predominantes: os glicocorticoides (promovem a gliconeogênese), os mineralocorticoides (homeostasia de água e eletrólitos) e os hormônios sexuais (HERRTAGE, 2009).

A liberação dos glicocorticoides é controlada quase inteiramente pelo hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) secretado pela hipófise anterior. O ACTH secretado para a circulação sistêmica causa a liberação do cortisol pelo córtex adrenal. As secreções dos hormônios liberador de corticotropina e o ACTH são normalmente episódicas e pulsáteis que resultam em concentrações flutuantes de cortisol durante todo dia (HERRTAGE, 2009).

Figura 2 - Diagrama esquemático da anatomia microscópica da glândula adrenal mostrando as diferentes zonas e produção hormonal



Fonte: <http://www.medicinageriatrica.com.br/wp-content/uploads/2008/08/adrenal4.jpg>.

Os principais efeitos dos glicocorticoides ocorrem sobre o metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras para promover a gliconeogênese. Os glicocorticoides também modificam o processo inflamatório e a resposta imune (HERRTAGE, 2009).

O primo reconhecimento da doença de Cushing em cães data de 1939. Atualmente, ela é considerada uma das endocrinopatias mais frequentemente diagnosticadas nessa espécie (BEHREND, 2015). A incidência em cães supera aquela observada em seres humanos, sendo estimada em 1 a 2 casos para cada 1.000 cães atendidos por ano, contra 1,2 a 2,4 casos novos para cada 1.000.000 pessoas atendidas por ano. Ocorre também, raramente, em outras espécies animais como felinos e equinos (DE BRUIN et al., 2009).

O HAC, conhecido pelo epônimo de síndrome de Cushing, é uma condição clínica caracterizada por concentrações persistentemente elevadas de cortisol na corrente sanguínea, de origem endógena ou exógena (iatrogênica) e sintomatologia bastante diversificada, decorrente dos efeitos gliconeogênicos, imunossupressores, anti-inflamatórios e catabólicos dos glicocorticoides em vários sistemas orgânicos (FELDMAN; NELSON, 2004).

Em 1932, Harvey Cushing, um cirurgião de Boston, publicou os resultados de suas próprias observações, apontando associação entre os tumores basofílicos da hipófise e a hiperplasia do córtex adrenal. Por esse motivo, o termo doença de Cushing é aplicado, mais apropriadamente, aos casos de hiperadrenocorticismismo secundário à secreção excessiva do ACTH, oriundo de um tumor hipofisário, também denominado hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente (HACHD) ou hipercortisolismo ACTH-dependente. O hipercortisolismo, quando oriundo de um tumor adrenocortical funcional, é denominado hiperadrenocorticismismo adrenal-dependente (HACAD) ou, ainda, hipercortisolismo ACTH-independente. Já o hipercortisolismo exógeno é classificado como hiperadrenocorticismismo iatrogênico (DE MARCO, 2010).

Em aproximadamente 85% dos casos, o HAC endógeno é causado por um tumor hipofisário que produz quantidades excessivas de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) autonomamente, o que resulta em hiperplasia adrenocortical secundária e secreção excessiva e crônica de glicocorticoides (BEHREND, 2015).

Cerca de 80% dos tumores hipofisários são considerados microadenomas com menos de 10mm de diâmetro, e os restantes 10 a 20% são macroadenomas com mais

de 10 mm de diâmetro. Esses tumores apesar de crescimento lento têm potencial para comprimir ou invadir estruturas adjacentes causando sinais neurológicos (NELSON; COUTO, 2010).

Nesses casos, a secreção de ACTH persiste, pois, o mecanismo de retroalimentação normal de inibição deste hormônio pelos níveis de cortisol não está presente (NELSON; COUTO, 2010).

Os restantes 15% dos casos de HAC espontâneo são causados por tumores adrenocorticais primários funcionais (adenomas ou carcinomas) que resultam em hipersecreção de cortisol (FELDMAN, 2011). Os adenomas de adrenal são tumores benignos, pequenos, bem delimitados, geralmente não invasivos e não metastáticos. Os carcinomas são maiores, capazes de invadir estruturas adjacentes, como a veia cava caudal, hemorrágicos, metastáticos para fígado, pulmões e rins. Não há características clínicas ou bioquímicas consistentes para diferenciar adenomas de carcinomas (NELSON; COUTO, 2010).

O HAC é uma doença que acomete principalmente cães de meia idade a idosos. Mais de 75% dos cães com HAC hipofisário tem mais de 9 anos de idade, sendo a idade média entre 8,6 a 11,7 anos. Os cães com HAC adrenal dependente tendem a ser mais velhos do que aqueles com HAC hipófise dependente. A predisposição sexual não foi comprovada ainda, mas uma predisposição para o sexo feminino pode existir, entretanto não há comparações estatísticas para determinar se as fêmeas são verdadeiramente as mais acometidas (BEHREND, 2015).

Na grande maioria dos cães, a doença tem início insidioso e geralmente leva meses ou anos para produzir sintomas clínicos. Poliúria e polidipsia estão presentes na maioria dos cães com HAC e podem ser facilmente ignorados ou mal interpretados pelos tutores, especialmente nos estados iniciais. Polifagia é o segundo sintoma clínico mais comum. As alterações tegumentares como a alopecia e piodermite recidivante é uma queixa comum e que algumas vezes causa uma maior preocupação nos tutores do que a poliúria, polidipsia e polifagia (GILOR; GRAVES, 2011).

A alopecia (Figura 3) é uma preocupação comum do tutor envolvendo tipicamente o tronco e com simetria bilateral. Ocorre devido atrofia dos folículos pilosos e do aparelho pilosebáceo com acúmulo de queratina nos folículos pilosos. A

atrofia do folículo interrompe a ligação da haste capilar ao folículo causando assim a alopecia (BEHREND, 2015).

Figura 3 - Cão, poodle, fêmea com alopecia generalizada, abdômen pendular e piodermite. Alterações detectadas ao exame físico sugestivas de HAC



Fonte: De Marco, V. Hospital Veterinário Pompéia (2012).

Outros sinais dermatológicos frequentes incluem a incapacidade de repilação em áreas tricotomizadas, hiperpigmentação, comedões, calcinose cutânea, disqueratinização e telangiectasia, onde as veias abdominais tornam-se proeminentes e facilmente visualizadas através da pele atrófica. O abdômen pendular (Figura 4) é um problema comum em cães com HAC que pode ser causado por uma combinação de fragilidade da musculatura abdominal, hepatomegalia (que ocorre devido a deposição de glicogênio), bexiga urinária repleta e redistribuição da gordura no mesentério. Isto dá uma impressão de ganho de peso, mas cães com HAC nem sempre ganham muito peso na doença isoladamente. Atrofia e fraqueza muscular (resultado do catabolismo proteico) generalizada é comum e pode causar letargia em cães com HAC. Letargia, inapetência e estado mental deprimido são sinais comuns em cães com macroadenomas hipofisários, e mais raramente, cães com HAC apresentam paralisia facial (GILOR; GRAVES, 2011).

Figura 4 - Cão, fêmea com diagnóstico de hiperadrenocorticismo. Nota-se a presença de abdômen pendular



Fonte: Serviço de Clínica Médica, UNISA (2016).

Em virtude do hiperadrenocorticismo crônico, podem surgir várias complicações que aumentam a morbidade da doença, tais como hipertensão arterial sistêmica, cetoacidose diabética, pancreatite, tromboembolismo pulmonar e raramente miotonia (BEHREND, 2015; DE MARCO; WINKEL; MARTORELLI, 2012).

Uma vez que o diagnóstico clínico presuntivo do HAC tenha sido aventado com base na anamnese e exame físico, exames laboratoriais devem ser realizados para determinar a natureza e extensão das anormalidades clinicopatológicas existentes no paciente. As principais alterações no hemograma encontradas em cães com HAC são: leucograma de estresse (linfopenia, neutrofilia, monocitose e eosinopenia), discreta eritrocitose e trombocitose; esta última podendo ocorrer em 75 a 80% dos cães. Entretanto nenhuma dessas anormalidades no hemograma são específicas para HAC (PACE et al., 2013).

Na bioquímica sérica, o aumento da atividade da fosfatase alcalina (FA) é o achado mais comum em cães com HAC (sendo presente em aproximadamente 90% dos cães). Isso ocorre porque os cães possuem uma isoforma da FA induzida por

esteroides. É um equívoco comum que quanto maior a FA mais provável o diagnóstico de HAC, principalmente quando outras enzimas hepáticas estão normais. Doenças que causem estresse e certos medicamentos (fenobarbital, glicocorticóides) podem elevar as concentrações séricas de FA. De fato, a elevação da atividade da FA é o achado bioquímico mais comum, contudo, não é específica para pacientes com HAC. Outras anormalidades comuns em cães com HAC incluem aumento sérico da atividade da alanino aminotransferase (ALT), hiperlipidemia (ocorrendo aumento dos níveis séricos de triglicérides e/ou colesterol em 50 a 80% dos casos) e baixos níveis de uréia nitrogenada (30 a 50% dos casos) (BEHREND, 2015; GILOR; GRAVES, 2011). A poliúria do HAC leva a perda urinária contínua de uréia. Assim a uréia pode estar abaixo do nível de referência (BEHREND et al., 2013).

Os glicocorticoides antagonizam os efeitos da insulina levando a um aumento da gliconeogênese hepática e diminuição da utilização da glicose periférica. Dessa forma, cães com HAC podem apresentar hiperglicemia discreta e concentrações elevadas de insulina sérica. A hiperglicemia ocorre em 30% de cães com HAC enquanto que glicosúria e Diabetes Melitus ocorrem em 10% (BEHREND, 2015).

O exame de urina geralmente revela baixa densidade urinária (< 1,020) e proteinúria. A obtenção de uma amostra estéril de urina para a realização de cultura e antibiograma é essencial, visto que as infecções urinárias podem estar presentes em até 50% dos casos (HERRTAGE, 2009).

A proteinúria pode ser encontrada em cães com HAC, podendo a relação proteína: creatinina urinária (PU/CU) chegar a valores elevados como 1,0 a 6,0. A relação PU/CU tipicamente diminui com o tratamento, mas não tende a normalização. Importante ressaltar que, a despeito da significativa proteinúria, a albumina sérica é usualmente normal em cães com HAC. Se hipoalbuminemia está presente, outros diagnósticos devem ser considerados (BEHREND, 2015; GILOR; GRAVES, 2011).

Múltiplas modalidades de imagem como radiografias, ultrassom, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), têm sido utilizadas para avaliar tamanho e forma das adrenais e hipófise em cães com HAC. Entretanto algumas dessas técnicas consomem tempo, requerem anestesia geral e têm custo elevado (CHOI; KIM; YOON, 2011). O ultrassom é o teste de triagem mais acessível na rotina

clínica veterinária para avaliação das adrenais, sendo um método prático para avaliar a origem do HAC. Porém dados obtidos através do ultrassom (US) para caracterizar a etiologia do HAC em cães podem ser equivocados (BENCHEKROUN et al., 2010).

A glândula adrenal esquerda é avaliada na região subcostal. Já a adrenal direita por estar localizada numa posição mais cranial, uma abordagem intercostal é muitas vezes utilizada. Em alguns casos a adrenal direita não é visualizada quando a pressão abdominal está elevada ou quando grandes quantidades de gás pilórico, duodenal ou colônico se sobrepõem a ela. A mensuração da espessura do polo caudal é considerada a mais fidedigna para a identificação de adrenomegalia do que a mensuração do seu comprimento (BARTHEZ; NYLAND; FELDMAN, 1995). A espessura das glândulas adrenais de cães normais varia bastante conforme o peso do animal, compreendendo valores de 0,3 a 0,7 cm, mas, geralmente, não excede 0,6 cm em cães de pequeno porte (GROOTERS et al., 1996).

Usando um limite superior normal de 7,5 mm para a largura adrenal de cães saudáveis, um estudo prévio diferenciou cães normais de cães com HAC com 81% de sensibilidade e 100% de especificidade. Mas não está claro que 7,5 mm é um critério confiável para todos os pesos e raças de cães (CHOI; KIM; YOON, 2011).

De Chalus et al. (2013) concluíram que em cães labradores retrievers e yorkshires, a raça e a idade tiveram influência significativa na mensuração das adrenais através do ultrassom, sugerindo um novo limite superior para o polo caudal das adrenais esquerda e direita, respectivamente 7,9 mm e 9,45 mm em labradores e 5,4 mm e 6,7 mm em yorkshires.

Cães com tumor adrenal apresentam adrenomegalia unilateral com contornos irregulares, ecotextura heterogêna, presença de calcificação unilateral e atrofia da glândula contralateral.

Hiperadrenocorticism ACTH-dependente é a forma mais comum da doença. O HAC hipófise dependente foi por muitos anos a única forma conhecida, porém casos incomuns de secreção de ACTH ectópica recentemente tem sido descrita (RODRÍGUEZ PIÑEIRO et al., 2009).

Em 10-15% dos casos de casos em cães, o HAC é ACTH independente (HACAD). Em sua maioria, o HACAD é desencadeado por um tumor adrenocortical

(adenoma ou carcinoma) e designado como HAC adrenal dependente (ADH). Diferenciar HACHD e HACAD é crucial para prognóstico e tratamento. Nos últimos 30 anos, diversos testes endócrinos, incluindo mensuração de ACTH tem sido desenvolvido para esse propósito. Nesse período, técnicas usadas para mensuração do ACTH foram mudadas de radioimunoensaio para ensaios imunoradiométricos e imuno luminométricos com melhorias concomitantes da sensibilidade e especificidade analítica (RODRÍGUEZ PIÑEIRO et al., 2009).

O teste de estimulação de ACTH baseia-se na administração intravenosa de 0,25 mg de Tetracosactido (Synacthen®), já o teste de baixa supressão de dexametasona é baseado na administração intravenosa de 0,01mg/kg de dexametasona. Segundo Rodríguez Piñeiro et al. (2009), hiperadrenocorticismo espontâneo foi confirmado em cães com importante aumento da concentração sérica de cortisol (> 500 nmol/l) 1 hora após estimulação por ACTH, uma diminuição inadequada na concentração do cortisol sérico (≥ 40 nmol/L) 8 horas após injeção de dexametasona, ou ambos. Este autor sugere considerar a mensuração da concentração do ACTH como ferramenta fundamental para determinar a causa do HAC em cães.

Para a confirmação do HAC, o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal deve ser avaliado por meio da integridade do feedback negativo, a exemplo do teste de supressão com dexametasona, ou da capacidade secretória da região adrenocortical, com o teste de estimulação com ACTH. Nenhum deles é, porém, 100% efetivo, ambos apresentando vantagens e desvantagens. A dosagem sérica de cortisol basal, de forma isolada, não é diagnóstica para o HAC, pois o estresse e diversas condições mórbidas podem elevar significativamente os níveis hormonais em animais sem doenças adrenais (BEHREND et al., 2013).

O tratamento para o HAC tem como objetivo controlar o hipercortisolismo de maneira a reverter os sinais clínicos do paciente, melhorando assim sua qualidade de vida (NELSON; COUTO, 2010). Para o HAC hipofisário, o tratamento medicamentoso é o mais utilizado mundialmente. A remoção cirúrgica do corticotrofinoma pela técnica de hipofisectomia transfenoidal vem sendo desenvolvida e aplicada somente em alguns centros de referência em países europeus, com resultados satisfatórios (BONADIO et al., 2014).

Terapias cirúrgicas e medicamentosas estão disponíveis para o tratamento do HAC canino, na dependência de sua etiologia, sendo que o principal objetivo da terapia é a redução dos níveis sanguíneos de cortisol. Porém a redução drástica das concentrações séricas de cortisol em um animal com HAC hipófise dependente pode levar ao crescimento do tumor hipofisário, resultando em sintomas neurológicos, como ataxia, depressão, fraqueza, inapetência, cegueira aparente, convulsão e alteração do comportamento (síndrome do macrotumor); no entanto não está claro se esses sintomas são secundários ao tratamento ou se refletem a evolução desfavorável da doença (DE MARCO, 2015).

Não há qualquer droga capaz de “curar” o HAC hipofisário, portanto deve-se ter em mente que a terapia será contínua. O trilostano é a principal opção terapêutica do HAC hipofisário atualmente. O tratamento ideal para o HAC adrenocortical primário é a remoção cirúrgica do tumor (adrenalectomia). No entanto, alguns cães apresentam tumores inoperáveis, metástases já evidenciadas no ato do diagnóstico ou condições extremamente debilitantes para tal procedimento. Nessas condições, o mitotano ou o trilostano também é recomendado (BONADIO, 2014; DE MARCO, 2015).

O trilostano é a medicação mais comumente utilizada para o tratamento do hiperadrenocorticismismo canino. É um fármaco que interfere na síntese dos glicocorticoides por bloqueio enzimático. O tratamento com trilostano pode ajudar a controlar muitas das anormalidades clínicas e bioquímicas associadas ao hiperadrenocorticismismo e deve ser monitorado através dos sintomas clínicos do animal e também dos resultados dos testes de estimulação com ACTH, os quais devem ser realizados sempre no mesmo horário, 2 a 4h após a administração do trilostano (BONADIO, 2014).

2.2 HIPERCORTISOLISMO E HIPERTENSÃO ARTERIAL

Os pacientes humanos com doença de Cushing tem risco maior de desenvolver doenças cardiovasculares devido à estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e estimulação de receptores mineralocorticoides e glicocorticoides presentes nos miócitos, podendo causar hipertensão arterial sistêmica, hipertrofia ventricular esquerda, fibrose miocárdica; achados esses frequentemente observados em humanos (FELDMAN, 2011; REUSCH; SCHELLENBERG; WENGER, 2010).

Os relatos de hipertensão arterial sistêmica em cães com HAC variam de 31 a 86% dos casos e em seres humanos pode chegar a 90%. Múltiplos fatores são implicados no seu desenvolvimento, como: a produção excessiva do substrato renina (a proteína circulante que atua na liberação da angiotensina I), a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona por meio de estímulos alternativos, o aumento da sensibilidade aos vasopressores (por exemplo, catecolaminas e agonistas adrenérgicos), a redução das prostaglandinas vasodilatadoras (como óxido nítrico) e o aumento da secreção de mineralocorticoides não provenientes da zona glomerular (BEHREND, 2015).

A hipertensão arterial sistêmica pode conduzir à hipertrofia do ventrículo esquerdo, causar insuficiência cardíaca e glomerulopatia, predispondo o animal a distúrbios tromboembólicos. O grau de hipertensão, no entanto tende a ser discreto a moderado em cães com HAC hipofisário, e mais acentuado em cães com tumor adrenal (GOY-TOLLOT et al., 2002; LIEN; HSIANG; HUANG, 2010).

Segundo Reusch, Schellenberg e Wenger (2010) a prevalência de hipertensão arterial sistêmica (considerada como pressão arterial sistólica acima de 150 mmHg) em cães com HAC é semelhante a humanos e varia entre 59 a 86%. Dentre esses, 58% apresentam valores de pressão arterial entre 150mmHg e 179mmHg, o qual é considerado um leve a moderado risco de lesão em órgãos-alvo, como coração, rins, olhos e sistema nervoso central, e 42% apresentavam pressão arterial com valores iguais ou superiores a 180mmHg, que é considerado um risco grave de lesão em órgãos-alvo. Sequelas de hipertensão arterial sistêmica em cães com hiperadrenocorticismos foram, em sua maioria, relacionadas, aos olhos e rins. A incidência de hipertensão arterial foi mais diagnosticada em cães com doença adrenocortical não tratada. A hipertensão é, portanto, uma complicação frequente no HAC, porém se esta for tratada, tende a normalizar em cerca de 40% dos casos (LIEN; HSIANG; HUANG, 2010; MARTÍNEZ et al., 2005).

Goy-Thollot et al. (2002) mostraram que a prevalência da hipertensão não foi relatada, porém, valores de pressão arterial em cães tratados com mitotano durante 3 meses foram ainda significativamente mais elevados do que em cães controle.

Com relação ao papel da aldosterona na hipertensão arterial de cães com HAC, Ortega et al. (1995) mostraram que níveis plasmáticos de aldosterona (pré e pós

estimulação de ACTH) são maiores em cães com HAC hipofisário não tratados em comparação a cães normais. Portanto, os mineralocorticoides são suspeitos de contribuir para hipertensão arterial sistêmica (HAS) através do aumento da retenção de sódio e água.

Goy-Thollot et al. (2002) a aldosterona não contribuiu para a hipertensão arterial sistêmica nos cães com HAC hipofisário. Além disso, a aldosterona foi menor em cães com HAC não tratados do que cães controles. A secreção de aldosterona é controlada pelas concentrações extracelulares de potássio e angiotensina II através da ativação do sistema renina. De fato, o excesso de cortisol pode ser o principal causador hormonal da HAS por sensibilidade vascular aos endógenos vasoconstritores através dos mineralocorticoides.

A hipertensão pode contribuir para a hipercoagulabilidade por dano endotelial direto e pelas alterações em fluxo sanguíneo. Em testes em ratos de laboratório, ambos hipertensão e hiperlipidemia causam hipercoagulabilidade, com a hiperlipidemia exercendo o efeito mais forte. A combinação de resistência insulínica, dislipidemia, hipertensão e hipercoagulabilidade em pessoas com HAC e Diabetes Mellitus tipo 2 pode aumentar o risco de tromboembolismo e alterações cardiovasculares (PACE et al., 2013).

Estudos em pacientes humanos com realização de ecocardiograma já demonstraram que o HAC está associado a um tipo específico de cardiomiopatia caracterizada pela hipertrofia do ventrículo esquerdo, aumento relativo da espessura da parede e disfunção diastólica e sistólica (RADOMSKI; PALMER; MONCADA, 1990).

Esses mecanismos que desencadeiam a hipertensão também colaboram para o desenvolvimento de fibrose miocárdica e danos estruturais significativos (FELDMAN, 2011; REUSCH; SCHELLENBERG; WENGER, 2010; YIU et al., 2012).

2.3 ECOCARDIOGRAFIA

A ecocardiografia bidimensional pode avaliar o plano tecidual (tanto profundidade como largura), a ecocardiografia em modo-M proporciona imagem unidimensional (profundidade) do coração. As imagens em modo M representam ecos

de várias interfaces teciduais ao longo do eixo do feixe de ultrassom (mostrado verticalmente na tela). Esses ecos, que se movem durante o ciclo cardíaco, são mostrados em função do tempo (no eixo horizontal). Assim, as linhas “onduladas” vistas nesse registro correspondem às posições de estruturas particulares com relação ao transdutor, assim como entre si em qualquer ponto no tempo (NELSON; COUTO, 2006).

2.4 DOPPLER TECIDUAL

A introdução de modalidades ultrassonográficas modernas como o Doppler tecidual (TDI) e o *speckle tracking* bidimensional (2D-STE) oferecem novos parâmetros para avaliar o desempenho miocárdico, incluindo determinação da velocidade e taxa de deformação miocárdicas, bem como a torção e sincronia mecânica ventricular (CHETBOUL, 2010). A mensuração da deformidade miocárdica pelas variáveis *strain* (St) e *strain rate* (StR), tem-se mostrado um método eficaz na identificação precoce de disfunção ventricular e menos influenciada pelas alterações de pré e pós-carga (CHETBOUL, 2004; MARWICK, 2006).

A avaliação da deformação (St) foi estabelecida já há alguns anos, por meio do emprego de técnicas derivadas do Doppler, no entanto, a derivada *tissue doppler imaging* (TDI) tem sido fonte de ceticismo e crítica devido a sua dependência do ângulo de incidência, da interferência do ruído (artefatos) e da sua elevada variabilidade inter e intraobservador (DUARTE, 2013).

O 2D-STE é uma técnica de imagem que se fundamenta no rastreamento de *speckles*, padrões criados pela interferência entre o feixe de ultrassom e o miocárdio, formando uma escala de cinza na imagem bidimensional (ARTIS et al., 2008). Isso permite a avaliação da deformação miocárdica independente do ângulo de incidência do feixe de ultrassom e da movimentação cardíaca transtorácica (CHETBOUL, 2004; PERK; TUNICK; KRONZON, 2007).

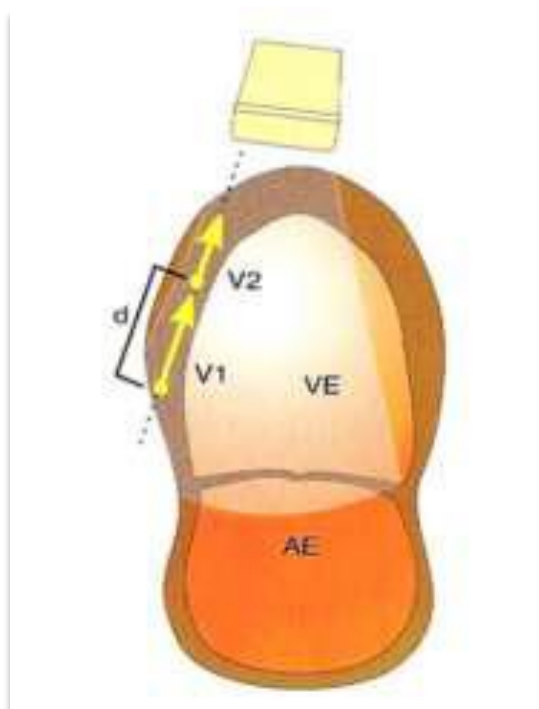
Strain (St) e *strain rate* (StR) são dois índices ecocardiográficos quantitativos derivados do TDI que podem ser utilizados para avaliar a deformação cardíaca (CHETBOUL et al., 2007). Tecnicamente, St representa a deformação de um segmento miocárdico durante um período de tempo, sendo expresso em porcentagem. Enquanto que StR (expresso em s⁻¹) é a derivada temporal do St e

descreve a taxa de deformação do miocárdio, ou seja, a velocidade em que a deformação ocorre (URHEIM et al., 2000).

A medida da deformação da fibra miocárdica (*strain*) e a taxa com que se produz esta deformação (*strain rate*) manifestam as propriedades de incompressibilidade, anisotropismo e viscoelasticidade do miocárdio, sendo, portanto, parâmetros altamente sensíveis para aferir a função ventricular sistólica e diastólica (HEIMDAL et al., 1998).

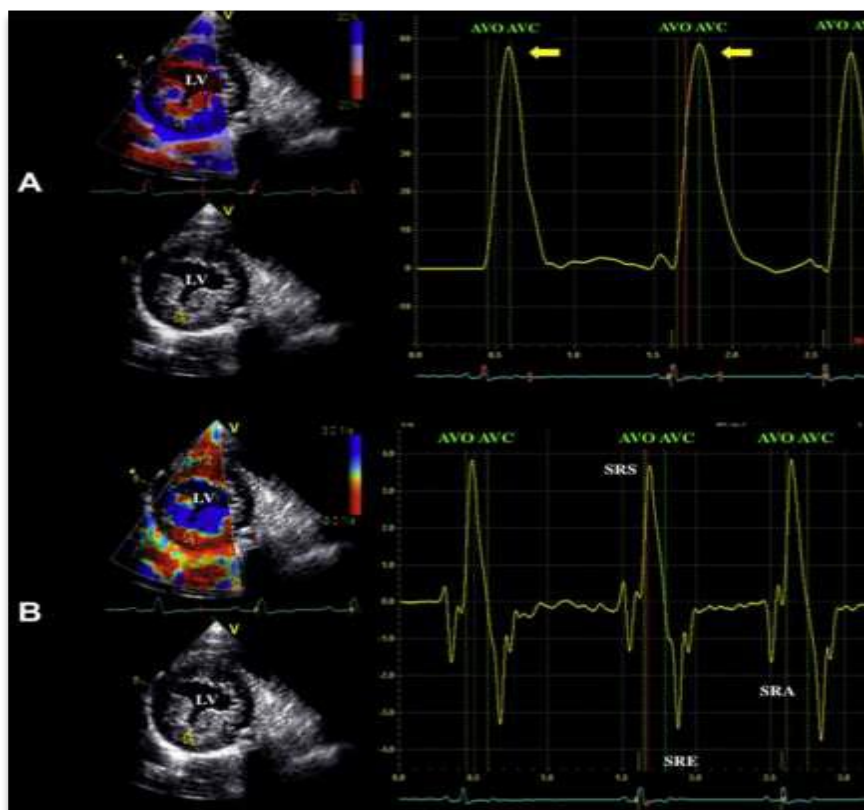
Na prática ecocardiográfica, o *StR* pode ser obtido pelo TDI sendo calculado pela razão entre o gradiente de velocidade (*V*) miocárdica de dois pontos (escolhido pelo observador) e a distância (*d*) entre eles ($StR = (V2 - V1)/d$) (Figura 5) (SILVA, 2007). Posteriormente, as curvas derivadas do cálculo do *StR* são representadas de forma gráfica, sendo que a integral desta curva se refere ao *St* conforme a Figura 6 (CHETBOUL, 2010).

Figura 3 - Ilustração esquemática da obtenção dos dados para o cálculo do Strain e Strain rate, no corte longitudinal apical quatro câmaras



Fonte: Silva (2007).
Nota: V1 e V2 = velocidades; d = distância.

Figura 4 - Representação gráfica das curvas de strain (A) e strain rate (B), mensuradas na parede livre do ventrículo, obtidas pelo corte transversal eixo curto paraesternal direito, em cão saudável



Fonte: Chetboul (2010).

Nota: (A) O *strain* radial é expresso em % e positivo durante a sístole (setas). (B) O *strain rate* radial é expresso em s^{-1} , sendo positivo durante a sístole (SRS). Os dois picos negativos representam as fases de enchimento ventricular precoce (SRE) e a de contração atrial (SRA), respectivamente, durante a diástole.

Consegue-se assim obter, de modo semi-automático, e por isso com menor variabilidade, a deformação miocárdica nos seus três componentes/direções: longitudinal, radial e circunferencial. Para além disso permite avaliar a rotação e torção (DUARTE, 2013).

Uma das limitações do *St* e *StR* quando adquiridos pelo TDI é a dependência do ângulo entre a linha Doppler e a direção do movimento miocárdico. Isso pode criar artefatos que resultam em uma baixa resolução lateral, dificultando a avaliação correta das regiões apicais do ventrículo esquerdo (D'HOOGE et al., 2000). No entanto, essa limitação pode ser superada pelo método *speckle tracking* bidimensional (CHETBOUL et al., 2007).

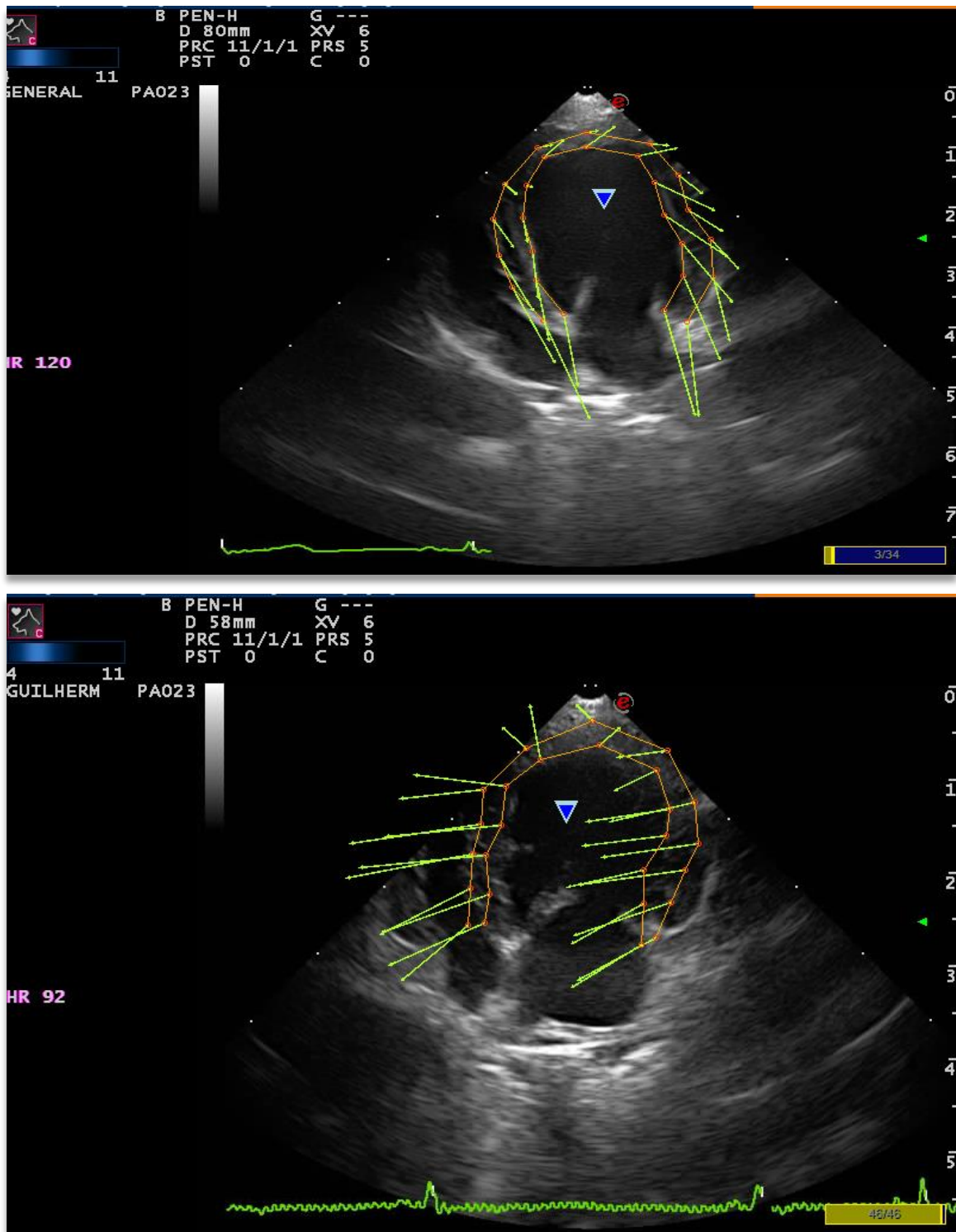
2.4.1 *Speckle Tracking* Bidimensional

Speckle tracking bidimensional (2D-STE) é uma técnica de imagem ecocardiográfica não invasiva que permite a avaliação quantitativa da função miocárdica regional e global independente do ângulo de insonação (BLESSBERGER; BINDER, 2010; TESHIMA et al., 2005). Esta técnica, tem demonstrado ser um método confiável na determinação da deformação miocárdica (St e StR) do ventrículo esquerdo e apresenta boa correlação com os valores de deformação obtidos pela ressonância magnética e TDI (BUCHALTER et al., 1999; CHETBOUL et al., 2007).

O princípio do 2D-STE baseia-se na análise do deslocamento espacial (*tracking*) das manchas digitais (*speckle*) geradas pela interação entre o feixe ultrassonográfico e as fibras do miocárdio durante o exame bidimensional (MONDILLO et al., 2011). Cada *speckle* é formado por um pequeno conjunto de imagens em escala de cinza, cuja disposição é única e caracteriza uma porção particular do miocárdio denominada padrão de rastreamento (*speckle pattern*), sendo que estes são capturados por um sistema de análise e seguidos quadro a quadro (*frame-to-frame*) ao longo do ciclo cardíaco (HELLE-VALLE et al., 2005).

Durante o ciclo cardíaco, o deslocamento dos *speckles* formam ciclos de movimento que apresentam mudanças instantâneas de direção e velocidade (DEL CASTILLO; HERSZKOWICZ, 2008). Estas mudanças podem ser representadas por vetores (Figura 7), cuja direção e magnitude podem indicar a deformação (St) e a velocidade da taxa de deformação (StR) dos diferentes segmentos miocárdicos (AMUNDSEN et al., 2006).

Figura 5 - Vetores de direção e velocidade (em verde) gerados pelos speckles na imagem bidimensional do ecocardiograma, no corte apical paraesternal esquerdo quatro câmaras de um cão da raça Yorkshire Terrier saudável

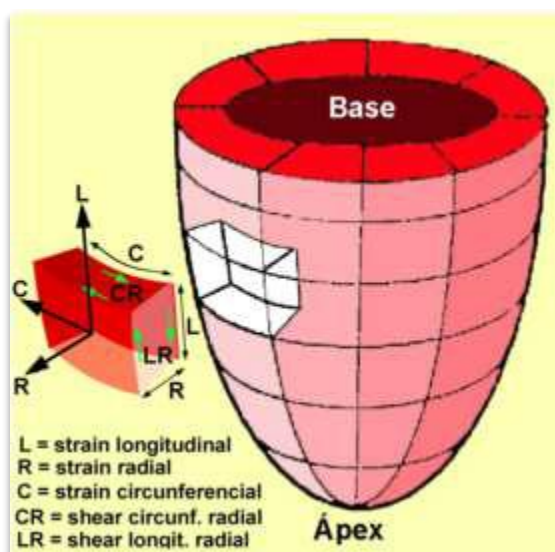


Fonte: Clínica Naya Especialidades, Serviço de Cardiologia, 2016.

Nota: Cada ponto é seguido durante todo o ciclo cardíaco e analisado quadro a quadro.

A deformação miocárdica pode ser analisada por meio do 2D-STE em três planos ortogonais e pelo menos dois planos tangenciais ou de cisalhamento com observado na Figura 8 (DEL CASTILLO et al., 2009). Os planos ortogonais são perpendiculares entre si e apresentam sentido de deformação longitudinal, radial e circunferencial, enquanto que os planos de cisalhamento representam o deslizamento entre o epicárdio e endocárdio (Figura 9) (NOTTIN et al., 2008). Vale ressaltar que todas as medidas de deformação miocárdica são regionais, sendo que a análise do conjunto dos segmentos permite uma visão global da contratilidade. Deve-se lembrar, ainda, que o deslocamento das marcas acústicas ocorre nas três dimensões e que os planos de estudo representam estes movimentos de modo bidimensional (D'HOOGHE et al., 2000).

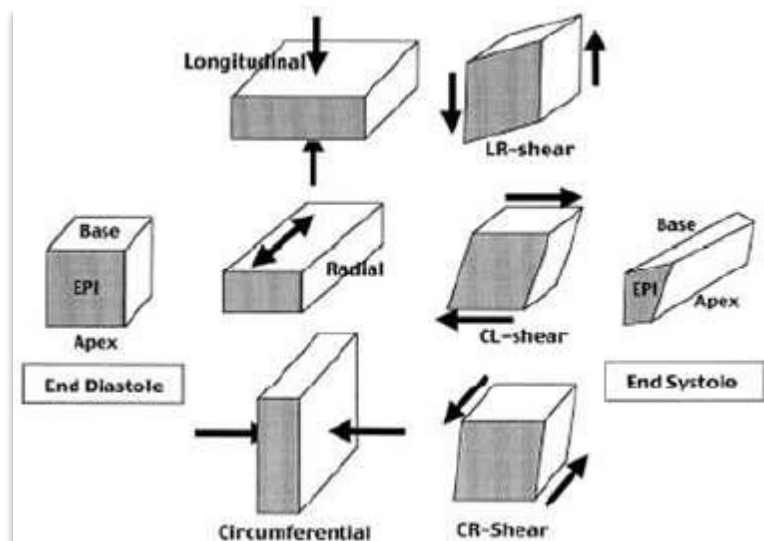
Figura 6 - Representação esquemática dos diferentes tipos de deformação miocárdica



Fonte: Del Castillo, Herszkowicz e Ferreira (2010).

Nota: Os eixos ortogonais (longitudinal, radial e circunferencial) são perpendiculares entre si. As deformações tangenciais representam o deslizamento entre endocárdio e epicárdio.

Figura 7 - A deformação miocárdica pode ser aferida nos três planos ortogonais, resultando nas deformações longitudinal, radial e circunferencial



Fonte: Del Castillo, Herszkowicz e Ferreira (2010).

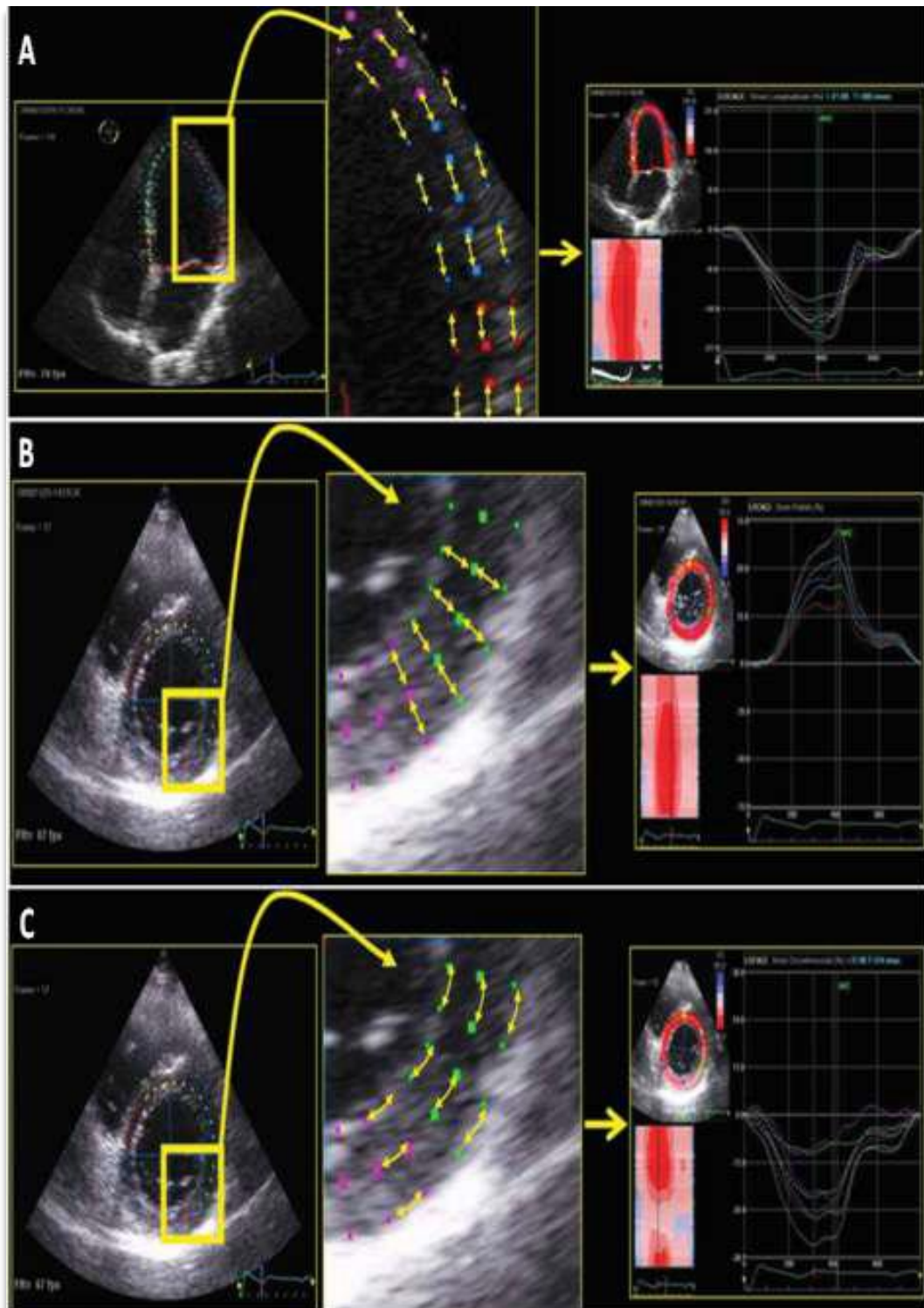
Nota: Há, também, três planos de cisalhamento, longitudinal radial (LR-shear), circunferencial longitudinal (CL-shear) e circunferencial radial (CR-shear).

O *strain* longitudinal representa a deformação e a movimentação do miocárdio no sentido base ápice cardíaco, podendo ser obtido pelas análises dos cortes apicais paraesternais esquerdo quatro e duas câmaras. Como o comprimento final da cavidade na sístole é menor que o comprimento inicial na diástole, a porcentagem da deformação miocárdica no *St* longitudinal é representada por curvas negativas conforme a Figura 10A (MONDILLO et al., 2011).

O segundo plano ortogonal, denominado *strain* radial, avalia o espessamento das paredes e o movimento miocárdico em direção ao centro da cavidade ventricular, sendo aferido pelo eixo curto do ventrículo esquerdo (SAITO et al., 2009). Seus valores são representados por curvas positivas, uma vez que a espessura da parede no final da sístole é maior do que a espessura inicial na diástole (Figura 10B) (MONDILLO et al., 2011).

O terceiro plano ortogonal, também avaliado pelo eixo curto do ventrículo esquerdo, mensura a deformação e o deslocamento do miocárdio ao longo do perímetro circular da cavidade ventricular e é nomeado *strain* circunferencial (DEL CASTILLO; HERSZKOWICZ; FERREIRA, 2010). Como a circunferência é menor na sístole do que na diástole, as porcentagens de deformações são representadas por curvas negativas (Figura 10C) (MONDILLO et al., 2011).

Figura 8 - Ilustrações demonstrando os sentidos de deformação miocárdica pelo plano ortogonal e suas curvas representativas, obtidas pela ecocardiografia speckle tracking bidimensional



Fonte: Mondillo et al. (2011).

Nota: (A) *strain* longitudinal; (B) *strain* radial e (C) *strain* circunferencial.

Em animais com hipertensão arterial sistêmica, o miocárdio do ventrículo esquerdo desenvolve hipertrofia para compensar a pós-carga aumentada e o estresse sistólico da parede. A hipertensão arterial sistêmica induz modificações na estrutura do ventrículo esquerdo, as quais podem ser expressas por diferentes padrões: hipertrofia concêntrica e hipertrofia excêntrica (KOUZU et al., 2011).

Em alguns casos a hipertensão arterial sistêmica pode não induzir anormalidade miocárdicas detectáveis por meio da ecocardiografia convencional, mormente representadas por hipertrofia ventricular esquerda. Nesses casos o emprego da modalidade *speckle-tracking* (rastreamento de pontos) pela ecocardiografia bidimensional (2D-TSE) pode ser útil para detectar anormalidades miocárdicas representadas por strain longitudinal reduzido (ALMEIDA et al., 2013).

A avaliação do *St* pelo 2D-STE pode possibilitar a identificação de alterações precoces nos pacientes humanos com cardiomiopatia hipertrófica (CMH), os quais, aparentemente, apresentam função sistólica ventricular esquerda normal. Os valores de *St* longitudinal apresentam-se inferiores em pacientes com CMH (ALMEIDA et al., 2013).

3 HIPÓTESE

O presente estudo testa a hipótese de que, nos cães com hiperadrenocorticismo espontâneo, o emprego da ecocardiografia tecidual, por meio da modalidade *speckle tracking*, permite identificar disfunção miocárdica sistólica não identificada na ecocardiografia convencional. Essas informações poderão colaborar para o diagnóstico precoce da disfunção miocárdica e contribuir para estudos envolvendo estratégias terapêuticas neste grupo de pacientes.

4 OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo foram:

- Avaliar a função ventricular sistólica por meio da ecodopplercardiografia bidimensional e *speckle-tracking* em pacientes com hiperadrenocorticismo espontâneo;
- Correlacionar os parâmetros da função sistólica, obtidos por meio da ecocardiografia tecidual com as variáveis pressão arterial sistêmica e hipertrofia miocárdica do ventrículo esquerdo obtidos por meio da ecocardiografia bidimensional em cães com hiperadrenocorticismo espontâneo.

5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo foi aprovado pela comissão de bioética da Universidade Santo Amaro e o consentimento informado formal foi concedido pelos tutores dos animais.

6 MATERIAL E MÉTODOS

6.1 ANIMAIS

Foram incluídos 16 cães (13 fêmeas e 3 machos) com idade média de $11,19 \pm 3,05$ anos com diagnóstico de hiperadrenocorticismo hipófise dependente, previamente ao início do tratamento, provenientes da clínica Naya Especialidades e do Hospital Veterinário Santo Amaro. Esses animais foram incluídos no estudo de maneira prospectiva e denominados de Grupo HAC. Um grupo controle foi criado, composto de 10 cães hígidos, sem anormalidades clínicas e cardiovasculares após exame clínico e triagem ecocardiográfica, mensuração de pressão arterial sistêmica e exames laboratoriais (bioquímica sérica, hemograma e exame de urina) para avaliação comparativa.

O diagnóstico de HAC foi realizado com base nos seguintes critérios:

- Os animais deveriam apresentar pelo menos duas manifestações clínicas sugestivas de HAC, tais como poliúria, polidipsia, polifagia, abdome pendular, fraqueza muscular, atrofia cutânea, telangiectasia, alopecia simétrica e bilateral não pruriginosa;
- Presença de pelo menos duas alterações laboratoriais frequentemente associadas ao hipercortisolismo, tais como elevação da atividade sérica de ALT e FA, aumento das concentrações séricas de colesterol e triglicérides, densidade urinária inferior a 1,025, além de trombocitose;
- Pelo menos um teste hormonal positivo para HAC, como o teste de estimulação com ACTH (sendo considerado positivo valores de cortisol sanguíneo superiores a $> 20 \mu\text{g/dL}$ após 1 hora da aplicação de 0,25mg do Synacthen® 1mg/ml – Nycomed Austria GmbH, Austria) ou teste de supressão com dexametasona (sendo considerado positivo valores de cortisol 8 horas pós-dexametasona $> 1,0 \mu\text{g/dL}$ (BEHREND et al., 2013));
- Imagem ultrassonográfica das glândulas adrenais aumentadas, apresentando formas preservadas, simetria, contornos regulares, ecotextura homogênea e ausência de nodulações ou massas sugestivas de neoplasia.

Já os critérios de exclusão foram os seguintes:

- Cães com suspeita de HAC adrenal-dependente;
- Cães submetidos a tratamento para HAC recentemente;
- Cães tratados com glicocorticoides por qualquer via de administração nos últimos dois meses;
- Cães tratados com vasodilatadores ou outros fármacos que pudessem interferir na pressão arterial sistêmica;
- Cães com diagnóstico de cardiopatias adquiridas, como endocardiose de mitral a partir da classe funcional B2.

Foram estudados 10 cães controles (3 fêmeas e 7 machos), de pequeno porte, com idade média de $5,28 \pm 1,53$ anos, hípidos, não obesos e sem endocrinopatias pela avaliação clínica e sem anormalidades nos exames complementares citados, sendo esta população denominada grupo controle.

6.2 METODOLOGIA

Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório Veterinário de Análises Clínicas da Universidade Santo Amaro e no Laboratório da NAYA Especialidades.

6.2.1 Pressão Arterial Sistêmica

A pressão arterial sistêmica sistólica foi mensurada em todos os cães de ambos os grupos, utilizando manguitos pediátricos selecionados de acordo com o diâmetro da circunferência do membro torácico de cada paciente por e meio do aparelho “Doppler” vascular (Parks modelo 841-A) onde eram realizadas cinco mensurações consecutivas sendo considerada a média dos valores de pressão arterial sistólica obtidos em todas as aferições. Os animais foram posicionados em decúbito lateral esquerdo por meio de contenção manual, sem sedação ou anestesia, utilizando o membro torácico direito de cada paciente para realização das mensurações. Valores

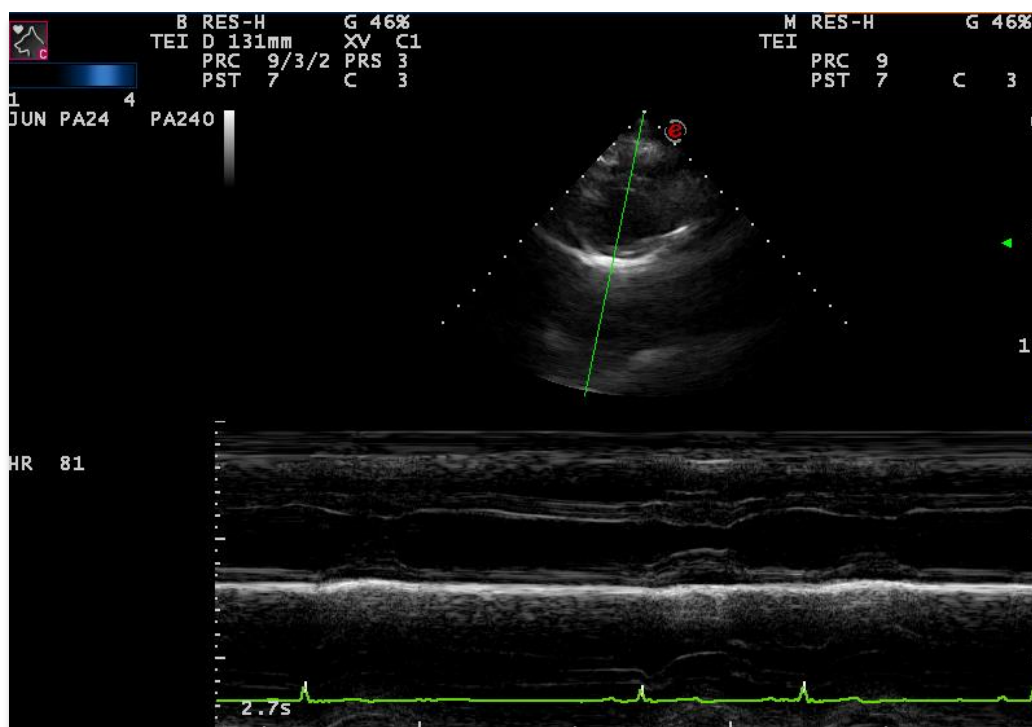
pressóricos considerados normais foram aqueles com média de pressão sistólica inferior a 150mmHg.

6.2.2 Estudo Ecocardiográfico Convencional e Tecidual

Todos os animais foram posicionados em decúbito lateral esquerdo por meio de contenção manual, sem sedação ou anestesia, para realização do exame ecocardiográfico no modo bidimensional, modo M (Figura 11) e Doppler tecidual, conforme recomendações da *Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology – American College of Veterinary Internal Medicine* (THOMAS et al., 1993) e da *American Society of Echocardiography*, com modificações sugeridas por Boon (2011) e Chetboul (2002). Os cães diagnosticados com o HAC foram submetidos à ecodopplercardiografia por meio do modo bidimensional e do *speckle-tracking*, utilizando-se, para tal finalidade, de equipamento ecocardiográfico equipado com transdutores de 2,5MHz e 5,75 MHz (MyLab™ 70, Esaote, Genova, Itália). Os índices comumente utilizados para avaliar a função sistólica do miocárdio no cão, por meio da ecocardiografia convencional, são as frações de ejeção (FE%) e de encurtamento (FS%) (BONAGURA; SCHOBBER, 2009). No modo M foram mensurados o diâmetro do ventrículo esquerdo durante a diástole (LVDd) e sístole (LVDs) para posterior cálculo da fração de encurtamento (FS%) pela fórmula $FS\% = [(LVDd - LVDs) / LVDd] \times 100$ (LOMBARD, 1984) para determinação da função sistólica na ecocardiografia convencional. Foram realizadas 2 mensurações de diâmetro diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo, espessura do septo interventricular e parede livre no final da diástole, a fração de ejeção e encurtamento que foram obtidas a partir do corte paraesternal do eixo longo.

A hipertrofia ventricular esquerda foi investigada com base no exame de ecocardiografia convencional, sendo definida como hipertrofia concêntrica em animais que apresentaram valores de espessura de parede livre diastólica $\geq 0,7\text{cm}$ ou $\geq 0,6\text{cm}$ do septo interventricular diastólico em cães com menos de 5 quilogramas. Já nos animais com peso entre 5-11 quilogramas foi considerado o valor de espessura de parede livre diastólica $\geq 0,8\text{cm}$ e septo interventricular diastólico $\geq 0,7\text{cm}$ (BOON, 2011).

Figura 9 - Exemplo de captura na ecocardiografia convencional para obtenção Modo – M na análise da função sistólica ventricular esquerda



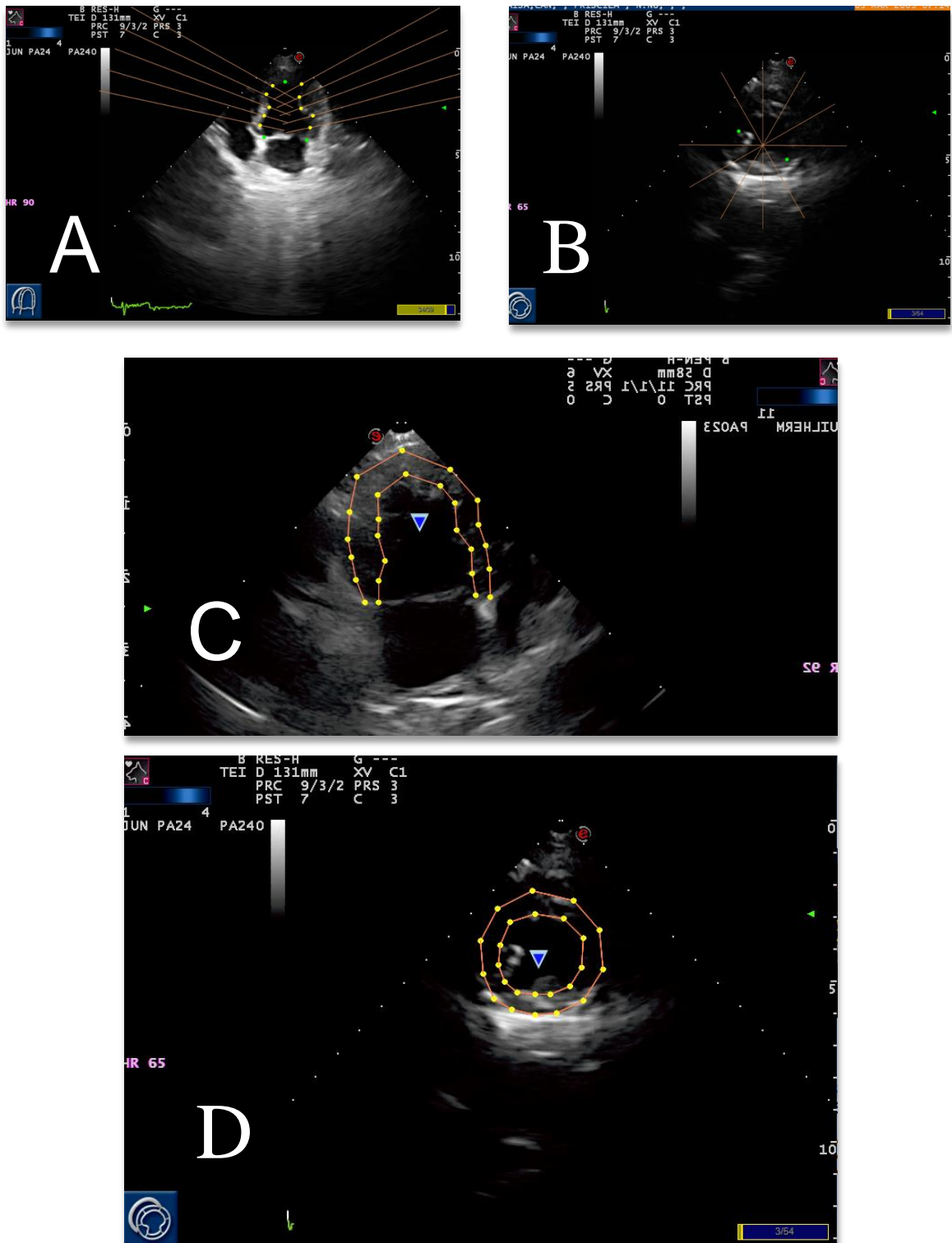
Fonte: Francisco, R. (2016).

Por meio da ecocardiografia tecidual os índices que determinaram a avaliação da disfunção sistólica ventricular esquerda foram a velocidade e deformidade miocárdica (*strain* e *strain rate*) obtidos por meio da metodologia 2D-STE de forma modificada descrita por Bussadori et al. (2009).

Para tal, imagens bidimensionais adquiridas pelo corte longitudinal paraesternal esquerdo apical 4 câmaras e pelo corte transversal paraesternal direito no plano dos músculos papilares e foram armazenadas para análise off-line com o auxílio do “software” *Xstrain-MyLabDesk* algoritmo *optical flow* (Esaote®). Foram analisados três ciclos cardíacos consecutivos, utilizando monitorização contínua do eletrocardiograma, com taxa de amostragem entre 50 a 100 frames/s. Para o rastreamento miocárdico, ao final da diástole ventricular, foram marcados três pontos, a saber: inserção miocárdica da cúspide valvar mitral parietal, inserção miocárdica da cúspide valvar mitral septal e endocárdio apical do ventrículo esquerdo, no maior eixo longitudinal. Após essa marcação, foi ativada a régua de referência sobreposta à imagem bidimensional (tipo espinha de peixe”) (Figura 12 A e 12 B), recurso disponível

no “software” citado, sendo marcados os pontos de intersecção da linha de referência com o endocárdio, sendo então a borda epicárdica automaticamente delimitada pelo “software”. Após a obtenção dos pontos endocárdicos, a delimitação do contorno epicárdico foi realizada automaticamente pelo software, sendo ajustada manualmente quando necessário (Figura 12 C e 12 D). Posteriormente, durante o ciclo cardíaco, o deslocamento dos pontos formou ciclos de movimento, sendo representados por vetores, que apresentaram mudanças instantâneas de direção e sentido (Figura 13).

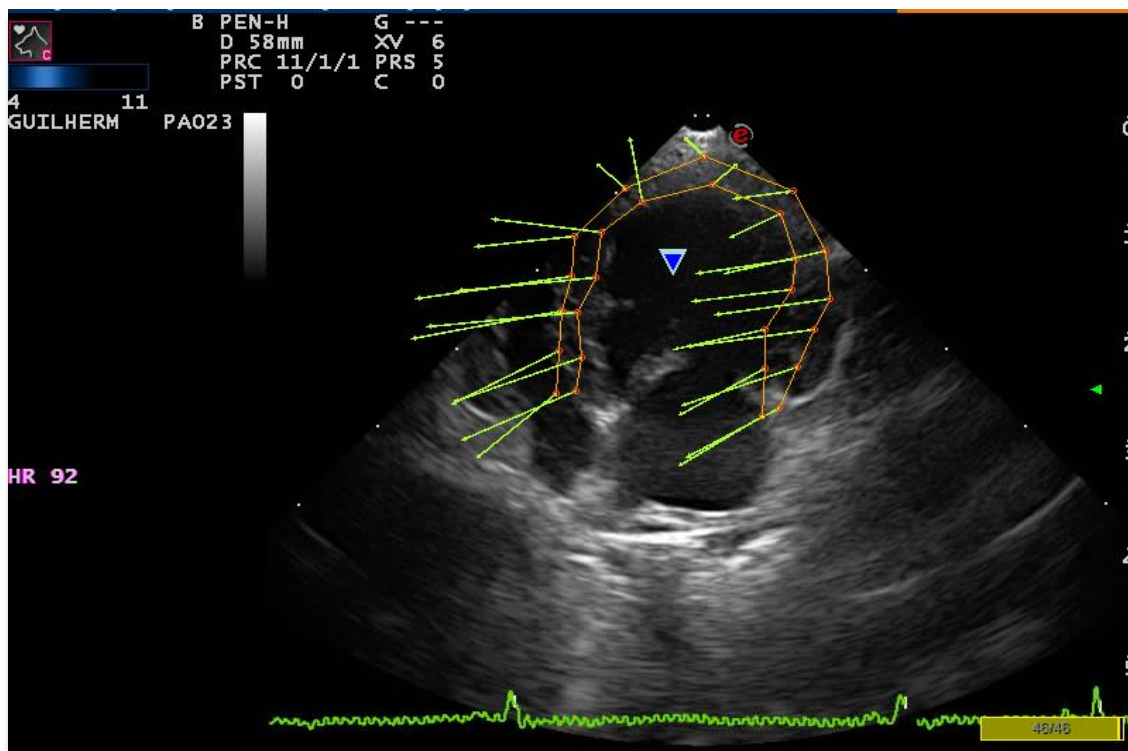
Figura 10 - Exemplo de captura dos speckles no sistema com tecnologia optical flow (Esaote X-Strain)



Fonte: Francisco, R. São Paulo (2016).

Nota: Primeiramente, o operador posiciona as marcas acústicas endocárdicas de forma semiautomática e o sistema posiciona automaticamente as marcas epicárdicas. (A) corte longitudinal paraesternal esquerdo apical quatro câmaras em cão do grupo 4; (B) corte transversal paraesternal direito plano dos músculos papilares em cão.

Figura 11 - Exemplo dos deslocamentos dos pontos, sendo representados por vetores, que apresentam mudanças instantâneas de direção e sentido

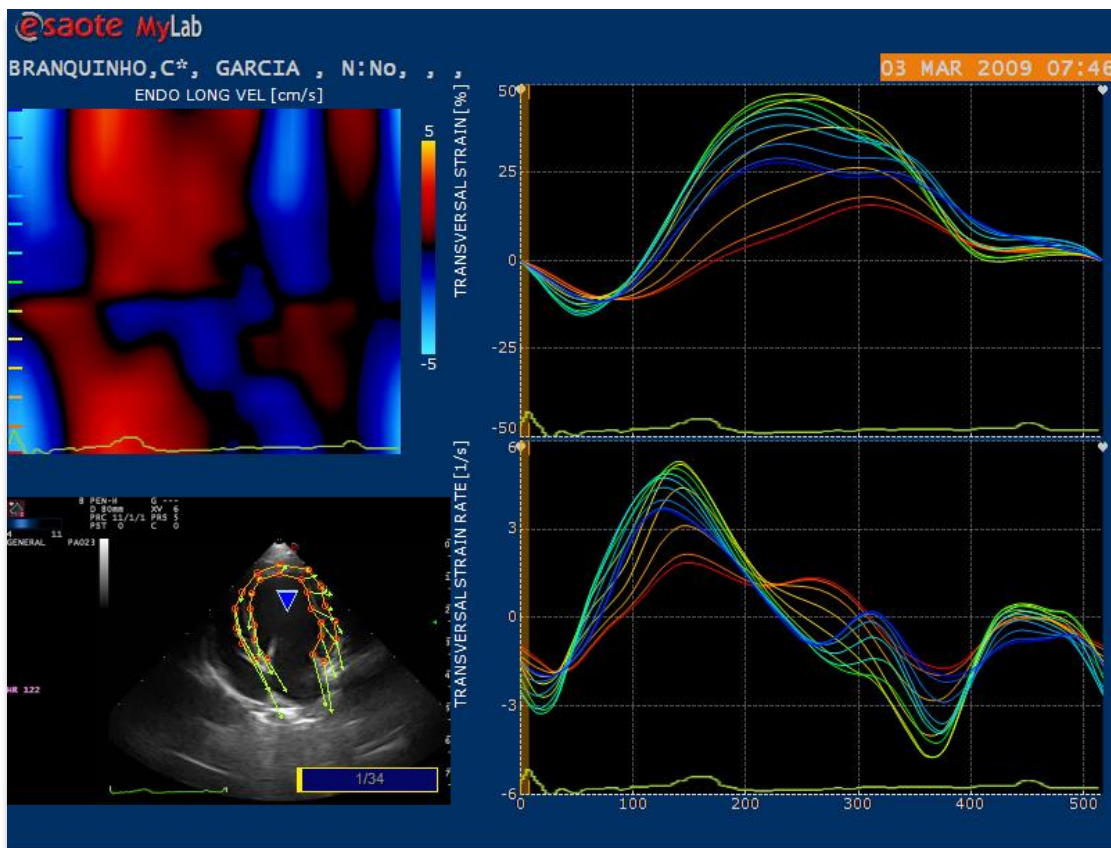


Fonte: Francisco, R. São Paulo (2016).

Automaticamente, o software representou de maneira gráfica e quantitativa as velocidades, *strain* e *strain rate* de seis segmentos miocárdicos (Figura 14). Para cada cão na avaliação da modalidade *speckle-tracking* foram registrados usando uma única gravação, e armazenados digitalmente em um disco rígido para análise *off-line* em uma estação de trabalho (Software Xtrain TM para MyLab 70, Xvision, Esaote, Genova, Itália).

Os valores de *strain* e de pico da onda S no *strain rate* foram automaticamente obtidos pelo software nos sentidos radial, circunferencial (eixo curto) e longitudinal (corte apical 4 câmaras). Os picos sistólicos das velocidades endocárdicas e epicárdicas dos seis segmentos miocárdicos foram avaliados nos sentidos radiais e longitudinais. O gradiente de velocidade radial também foi calculado subtraindo-se a velocidade endocárdica da epicárdica deste sentido.

Figura 12 - Representação gráfica do Strain e Strain rate longitudinal obtidos pelo corte longitudinal paraesternal esquerdo apical quatro câmaras



Fonte: Francisco, R. (2016).

Nota: As curvas são negativas simétricas em todos os locais. No quadro superior esquerdo, representação paramétrica (modo M) do *strain* longitudinal.

Os exames ecodopplercardiográficos foram realizados na Clínica NAYA Especialidades, sempre pelo mesmo pesquisador.

Os tutores dos cães incluídos no estudo não tiveram ônus pela realização do ecodopplercardiograma e assinaram previamente um termo de consentimento concordando com o delineamento do estudo.

7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram apresentados sob a forma de estatística descritiva, utilizando-se média e desvio padrão para as variáveis paramétricas ou mediana e intervalo interquartil (P25 – P75) para as variáveis não paramétricas. Para verificar a normalidade de distribuição foi realizada a análise dos histogramas e o teste de Shapiro-Wilk ($p \geq 0,05$). As variáveis com distribuição normal, suas médias foram comparadas pelo teste T de Student. Enquanto que, os dados sem distribuição normal foram comparados pelo teste de Mann-Whitney. Um valor de $p < 0,05$ foi utilizado para definir a significância estatística. As correlações entre os parâmetros ecodopplercardiográficos e a pressão arterial sistêmica foram investigadas por meio do teste de Pearson (dados paramétricos) e Spearman (dados não paramétricos), sendo considerado como significativo um valor de $p < 0,05$. Todas as análises foram realizadas utilizando o software estatístico SPSS (SPSS 20.0 para Microsoft Windows, SPSS Inc, Chicago, IL).

8 RESULTADOS

8.1 ANIMAIS

Os cães pertencentes ao grupo HAC eram de pequeno e médio porte. A distribuição racial dos 16 animais foram a raça Poodle (n=3/16; 18,75%), Teckel (n=3/16; 18,75%), Maltês (n= 3/16, 18,75%), Yorkshire terrier (n=2/16, 12,5%), Lhasa Apso (n=2/16, 12,5%), Bichon frise (n= 1/16; 6,25%), Schnauzer (n=1/16, 6,25%). O peso médio dos cães com HAC foi $7,45 \pm 2,4$ quilogramas (Tabela 1).

Todos os cães do HAC apresentaram sintomatologia clínica, alterações laboratoriais e testes hormonais compatíveis HAC hipofisário, inexistindo qualquer presença de massas ou lesões das glândulas adrenais que pudessem sugerir a presença de um tumor adrenal. Todos os exames laboratoriais e as mensurações ultrassonográficas das glândulas adrenais estão descritas nos APÊNDICES A, C e D.

Tabela 1- Características clínicas dos animais pertencentes ao Grupo HAC - São Paulo - 2017

HAC	Raça	Sexo	Idade (a)	Peso (Kg)
1	Poodle	F	12	5,5
2	Teckel	F	15	6,5
3	Yorkshire	F	9	8,2
4	Lhasa apso	F	10	7,9
5	Teckel	M	13	8,6
6	Bichon	F	13	8,7
7	Maltes	F	5	5
8	Poodle	M	14	6
9	Maltes	F	14	5,2
10	Lhasa apso	F	5	9,25
11	Maltês	F	11	3,5
12	Yorkshire	F	10	6,8
13	Schnauzer	F	10	10,8
14	Teckel	F	10	9,7
15	teckel	M	14	12,7
16	Poodle	F	14	4,9
Média			11,18	7,45
DP			3,05	2,46

Legenda: DP= Desvio Padrão

Dentre os 10 animais pertencentes ao grupo controle três eram fêmeas e sete eram machos. A idade média foi de $6,4 \pm 2,95$ anos. A distribuição racial deste grupo foi composta por cães de pequeno porte sendo: Maltês (n=1/10, 10%), Fox Paulistinha

(n=4/10, 40%); Yorkshire Terrier (n=2/10, 20%); SRD (n= 1/10, 10%); Jack Russel (n= 2/10, 20%). O peso médio do grupo controle foi de $5,28 \pm 1,54$ quilogramas (Tabela 2).

Tabela 2 - Identificação dos animais pertencentes ao grupo controle - São Paulo - 2017

CONTROLE	Raça	Sexo	Idade (a)	Peso (Kg)
1	Maltes	F	9	5
2	Fox Paulistinha	M	12	5
3	Yorkshire	F	9	2,5
4	srd	M	5	6
5	Jack russel	M	6	5,6
6	Fox Paulistinha	M	7	7
7	Yorkshire	F	4	5
8	Fox Paulistinha	M	4	7,5
9	Jack russel	M	2	6
10	Fox Paulistinha	M	6	3,2
Média			6,4	5,28
DP			2,95	1,53

Legenda: DP = Desvio padrão.

Cães do grupo controle não apresentavam qualquer manifestação clínica e os achados dos exames laboratoriais estavam todos dentro dos valores de referência, como descritos nos APÊNDICES B e C.

A distribuição do gênero entre os grupos HAC e controle foi estatisticamente diferente. O peso entre os dois grupos variou entre 2,5 a 12,7 kg, tendo média de $10,7 \pm 2,37$ kg apresentando diferença significativa entre os grupos comparados. O grupo de cães com HAC apresentou peso superior ($p= 0,02$) com média e desvio padrão de $7,45 \pm 2,46$ kg em comparação ao grupo controle que apresentou média e desvio padrão de $5,58 \pm 1,37$ kg conforme observado nas Tabelas 1, 2 e APÊNDICE C.

A pressão arterial sistêmica no grupo HAC foi significativamente maior com relação a incidência e a prevalência com mediana (*range*) de 150 (150-180) mmHg em comparação ao grupo controle. A mediana (*range*) do grupo controle foi de 130 (117-142) conforme descrito nas Tabelas 3 e 4 e no APÊNDICE C.

Dentre os cães com HAC, 43,75% (n=7/16) apresentavam o quadro de

hipertensão arterial sistêmica, e 56,25% (n= 9/16) eram normotensos (Tabela 3).

Dos 16 cães com HAC, 18,75% (n=3/16) apresentaram hipertrofia do tipo concêntrica simétrica. Dentre esses, o animal número 5 (PAS= 150mmHg) não apresentava aumento da pressão arterial sistêmica (n=1/3; 33,3%), enquanto os animais 11 (PAS= 180mmHg) e 16 (PAS=180mmHg), (n=2/3; 66,6%) apresentavam-se hipertensos.

Nenhum animal do grupo controle apresentou hipertensão ou hipertrofia do ventrículo esquerdo. (Tabela 4).

Tabela 3 - Valores ecodopplercardiográficos e pressão arterial dos 16 cães com HAC - São Paulo - 2017

HAC	Peso (kg)	FC	SIVD	DIVED	DIVES	PPVED	FE	FS	Ae	Ao	Ao/Ae	PAS mmHg
1	6,4	116	0,6	2,51	1,14	0,6	87	54	1,8	1,7	0,94	150
2	5	132	0,68	2,54	1,44	0,68	77	43	1,7	1,63	0,95	150
3	6	141	0,6	2,56	1,47	0,6	76	45	1,3	1,3	1	140
4	8,2	101	0,65	2,56	1,31	0,6	82	42	1,5	1,3	0,86	150
5	8,1	145	0,85	2,2	1,02	0,81	87	54	2,27	1,9	0,83	150
6	7,9	122	0,59	2,3	1,2	0,59	79	45	1,3	1,3	1	150
7	5,5	104	0,59	2,08	0,98	0,59	86	53	1,2	1,2	1	130
8	5,2	123	0,59	2,16	1,23	0,59	77	43	1,5	1,4	0,93	140
9	8,7	123	0,65	2,4	1,09	0,65	87	55	1,7	1,6	0,94	150
10	4,9	187	0,72	2,2	0,93	0,68	90	58	1,6	1,5	0,93	180
11	12,7	113	0,76	3	1,74	0,76	74	42	1,7	1,6	0,94	180
12	9,7	141	0,63	2,6	1,1	0,63	89	57	1,6	1,5	0,93	180
13	6,8	138	0,71	2,4	1,25	0,71	81	48	1,83	1,56	0,85	220
14	10,8	125	0,71	2,4	1,3	0,71	79	45	1,6	1,6	1	170
15	3,5	123	0,69	1,34	0,76	0,73	85	50	1,4	1,3	0,92	160
16	9,25	54	0,71	2,62	1,42	0,71	79	46	1,7	1,5	0,88	180
Média	7,41	124,25	0,67	2,36	1,21	0,66	82,18	48,75	1,60	1,49	0,93	161,25
DP	2,45	27,40	0,07	0,35	0,24	0,069	5,10	5,62	0,25	0,18	0,052	22,47

FC = Frequência cardíaca, SIVD = septo interventricular, DIVED = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, DIVES= diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, PPVED= parede livre do ventrículo esquerdo, FE= fração de ejeção, FS = fração de encurtamento, Ae= Átrio esquerdo, Ao= aorta, Ao/AE= relação aorta/átrio esquerdo, DP= desvio padrão, PAS = pressão arterial

Tabela 4 - Valores ecodopplercardiográficos e pressão arterial dos cães do grupo controle - São Paulo - 2017

Controle	Peso (kg)	FC	SIVD	DIVED	DIVES	PPVED	FE	FS	Ae	Ao	Ao/Ae	PAS mmHg
1	5	110	0,65	2,24	1,25	0,65	78	44	1,8	1,7	0,94	130
2	5	88	0,67	2,88	1,5	0,67	80	47	1,8	1,5	0,83	120
3	2,5	121	0,44	1,66	0,84	0,47	82	42	1,04	1,02	0,98	140
4	6	106	0,42	2,2	1,3	0,42	75	40	1,28	1,17	0,91	110
5	5,6	136	0,6	2,67	1,47	0,6	78	40	1,51	1,46	0,97	150
6	7	102	0,65	2,34	1,42	0,65	73	40	1,4	1,4	1	149
7	5	74	0,55	1,75	1	0,5	77	43	1,1	1,1	1	130
8	7,5	131	0,65	2,67	1,47	0,65	78	45	1,4	1,36	0,97	110
9	6	127	0,65	2,51	1,36	0,6	79	46	1,39	1,27	0,91	120
10	6,2	145	0,6	2,29	1,25	0,65	79	45	1,66	1,55	0,93	130
Média	5,58	114	0,58	2,32	1,28	0,58	77,9	43,2	1,43	1,353	0,94	128,9
DP	1,37	22,21	0,09	0,39	0,21	0,08	2,51	2,61	0,26	0,21	0,05	14,33

FC = Frequência cardíaca, SIVD = septo interventricular, DIVED = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, DIVES= diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, PPVED= parede livre do ventrículo esquerdo, FE= fração de ejeção, FS = fração de encurtamento, Ae= Átrio esquerdo, Ao= aorta, Ao/AE= relação aorta/átrio esquerdo, DP= desvio padrão, PAS = pressão arterial

Todos os animais pertencentes ao grupo HAC não estavam sob tratamento. Os pacientes que apresentavam doença valvar degenerativa mitral em classe funcional B1 não receberam terapia para a referida cardiopatia.

Não houve correção entre as variáveis ecodopplercardiográficas no estudo convencional e os valores de pressão arterial sistêmica, considerando a espessura do septo interventricular ($p= 0,099$), espessura da parede livre ($p= 0,08$), AE ($p= 0,063$), Ao ($p= 0,061$), Ao/AE ($p= 0,509$), E/TRIV ($p= 0,968$), TRIV ($p= 0,764$), Onda E ($p= 0,724$), índices dos diâmetros diastólico ($p=0,419$) e sistólico ($p=0,120$) finais do ventrículo esquerdo. Fração de encurtamento (FS% com $p= 0,119$) e fração de ejeção (FE% com $p=0,161$) quando correlacionados (Tabela 5).

Tabela 5 - Valores de análise de correlação entre as variáveis ecodopplercardiográficas e a pressão arterial sistólica - São Paulo - 2017

Variável	Pressão Arterial Sistólica	
	Coefficiente de correlação	Significância
FC	0,213	0,297
SIVD	0,331	0,099
DIVED	-0,165	0,419
DIVES	-0,312	0,120
PPVED	0,342	0,087
FE	0,283	0,161
FS	0,314	0,119
Onda E	-0,073	0,724
TDE	0,561	0,0003
Onda A	0,408	0,038
E/A	-0,437	0,026
TRIV	-0,062	0,764
E/TRIV	-0,008	0,968
AE	0,369	0,063
Ao	0,373	0,061
AE/Ao	0,135	0,509

Legenda: FC, frequência cardíaca; SIVD, espessura do septo interventricular na diástole; PPVED, espessura da parede livre do ventrículo esquerdo na diástole; DIVED, índice do diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DIVES, índice do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FS%, fração de encurtamento; FE%, fração de ejeção; Onda E, pico de velocidade de enchimento ventricular inicial; Onda A pico de velocidade de enchimento ventricular tardio; TDE, tempo de desaceleração da onda E; TRIV, tempo de relaxamento isovolumétrico; V. fx., velocidade do fluxo; AE, átrio esquerdo; Ao, aorta. Nível de significância estatística ($p < 0,05$).

Os 16 cães com HAC nas variáveis avaliadas pela ecocardiografia convencional não obtiveram diferença significativa na comparação com o grupo controle em termos de frequência cardíaca ($p = 0,330$), diâmetro final diastólico do ventrículo esquerdo ($p = 0,242$), espessura do septo interventricular ($p = 0,421$) e parede livre ($p = 0,192$) esquerdas; relação Ao/AE ($p = 0,616$); diâmetro AE ($p = 0,125$), Ao ($p = 0,08$); onda E ($p = 0,857$); Relação E/A ($p = 0,938$); Triv e E/Triv ($p = 0,623$ e $0,918$ respectivamente). Em contrapartida, o valor final do diâmetro sistólico do grupo HAC apresentou diminuição em comparação ao grupo controle ($p = 0,025$). A FS ($p = 0,002$) com média e desvio padrão de $48,7 \pm 5,62$, FE ($p = 0,009$), onda A ($p = < 0,0001$)

e TDE ($p = <0,0001$) tiveram significativo aumento em comparação ao grupo controle conforme observado na Tabela 6.

Tabela 6 - Variáveis ecodopplercardiográficas obtidas nos cães saudáveis (grupo controle) nos cães com hiperadrenocorticismo (HAC) - São Paulo - 2017

Variável	Grupo Controle	Grupo HAC	Valor de P
FC	114 ± 22	124 ± 27	0,330
SIVD	0,39 (0,36 – 0,42)	0,39 (0,38 – 0,45)	0,421
PPVED	0,39 ± 0,05	0,42 ± 0,05	0,192
DIVED	1,40 ± 0,19	1,32 ± 0,15	0,242
DIVES	0,75 ± 0,09	0,65 ± 0,11	0,025
FS%	43,2 ± 2,61	48,7 ± 5,62	0,002
FE%	77,9 ± 2,51	82,1 ± 5,10	0,009
Onda E (m/s)	0,77 ± 0,16	0,78 ± 0,07	0,857
Onda A (m/s)	0,58 ± 0,08	0,82 ± 0,18	<0,0001
Relação E/A	1,31 (1,18 – 1,47)	0,87 (0,81 – 1,21)	0,938
TDE (ms)	79,8 ± 10,84	103 ± 11	<0,0001
TRIV (ms)	67 (62 – 75)	67 (67 – 74)	0,623
E/TRIV	1,12 ± 0,29	1,13 ± 0,12	0,918
AE	1,43 ± 0,26	1,60 ± 0,25	0,125
Ao	1,35 ± 0,21	1,49 ± 0,18	0,08
AE/Ao	1,06 ± 0,06	1,07 ± 0,06	0,616

Legenda: FC, frequência cardíaca; SIVD, espessura do septo interventricular na diástole; PPVED, espessura da parede livre do ventrículo esquerdo na diástole; DIVED, índice do diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DIVES, índice do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FS%, fração de encurtamento; FE%, fração de ejeção; Onda E, pico de velocidade de enchimento ventricular inicial; Onda A pico de velocidade de enchimento ventricular tardio; TDE, tempo de desaceleração da onda E; TRIV, tempo de relaxamento isovolumétrico; V. fx., velocidade do fluxo; AE, átrio esquerdo; Ao, aorta. Medianas seguidas por letras distintas, na mesma linha, diferem teste de Mann-Whitney ($P < 0,05$). Média ± desvio padrão; Médias seguidas por letras distintas, na mesma linha, diferem pelo teste T de Student ($P < 0,05$).

Os cães com HAC apresentaram maiores valores de StR no sentido radial nos segmentos Anterior Septal ($p = 0,04$), Anterior ($p = 0,003$), Lateral ($p = 0,021$), Posterior ($p = 0,042$), assim como a média global ($p = 0,019$) quando comparados ao grupo controle conforme apresentado na Tabela 7.

Tabela 7 - Valores de strain (St) e strain rate (StR) radial, obtidos por meio do speckle tracking bidimensional, de cães saudáveis (grupo controle) e de cães com hiperadrenocorticismos (HAC) - São Paulo - 2017

Sentido radial	Grupo Controle	Grupo HAC	Valor de p
Ant Sep St (%)	26,73 ± 9,30	29,64 ± 15,67	0,601
Ant St (%)	28,70 (22,46 – 35,69)	26,72 (22,02 – 47,68)	1
Lat St (%)	29,98 ± 9,77	32,92 ± 11,40	0,508
Post St (%)	28,25 ± 10,46	33,20 ± 14,25	0,353
Inf St (%)	26,45 ± 11,45	32,52 ± 15,83	0,305
Sep St (%)	26,29 ± 12,69	31,30 ± 16,59	0,423
Med Global St (%)	27,84 ± 7,94	31,93 ± 16,59	0,351
Ant Sep StR (s⁻¹)	2,63 ± 0,68	3,40 ± 0,98	0,04
Ant StR (s⁻¹)	2,69 ± 0,45	3,76 ± 1,21	0,003
Lat StR (s⁻¹)	2,50 ± 0,54	3,58 ± 1,29	0,021
Post StR (s⁻¹)	2,50 ± 0,72	3,36 ± 1,12	0,042
Inf StR (s⁻¹)	2,38 (1,91 – 3,13)	2,94 (2,37 – 3,81)	0,109
Sep StR (s⁻¹)	2,78 (1,63 – 3,28)	3,27 (2,70 – 3,95)	0,201
Med Global StR (s⁻¹)	2,57 ± 0,51	3,49 ± 1,06	0,019

Ant Sep, anterior septal; Ant, anterior; Lat, lateral; Post, posterior; Inf, inferior; Sep, septal; Med, média. Medianas (P25 – P75); Medianas (P25 – P75); medianas seguidas por letras distintas, na mesma linha, diferem teste de Mann-Whitney (P<0,05). Média ± desvio padrão; Médias seguidas por letras distintas, na mesma linha, diferem pelo teste T de Student (P<0,05).

Os valores de *St* circunferencial da camada endocárdica e epicárdica obtidos por 2D-STE não apresentaram diferenças estatísticas quando realizada a comparação entre o grupo HAC com o grupo controle como descrito na Tabela 8.

Tabela 8 - Valores de strain (St) circunferencial da camada endocárdica (Endo) e epicárdica (Epi), obtidos por meio do speckle tracking bidimensional, de cães saudáveis (grupo controle) e de cães com hiperadrenocorticismo (HAC) - São Paulo - 2017

Sentido Circunferencial	Grupo Controle	Grupo HAC	Valor de p
Endo Ant Sep St (%)	-19,42 ± 6,63	-24,42 ± 8,34	0,103
Endo Ant St (%)	-26,45 ± 5,18	-29,13 ± 10,69	0,402
Endo Lat St (%)	-27,07 ± 2,74	-31,50 ± 9,71	0,103
Endo Post St (%)	-25,70 ± 8,72	-30,63 ± 10,75	0,235
Endo Inf St (%)	-23,65 ± 10,31	-24,81 ± 9,42	0,771
Endo Sep St (%)	-18,48 ± 8,61	-18,48 ± 8,61	0,265
Endo Med Global St (%)	-23,46 ± 4,66	-27,17 ± 6,55	0,134
Epi Ant Sep St (%)	-7,24 ± 2,45	-8,18 ± 3,00	0,415
Epi Ant St (%)	-8,81 ± 3,29	-10,35 ± 3,20	0,250
Epi Lat St (%)	-11,19 ± 3,37	-13,34 ± 5,48	0,277
Epi Post St (%)	-13,45 ± 4,96	-15,60 ± 7,42	0,427
Epi Inf St (%)	-13,41 ± 6,64	-12,33 ± 5,73	0,665
Epi Sep St (%)	-9,56 ± 6,00	-8,54 ± 3,83	0,602
Epi Med Global St (%)	-10,61 ± 2,77	-11,39 ± 3,30	0,540

Ant Sep, anterior septal; Ant, anterior; Lat, lateral; Post, posterior; Inf, inferior; Sep, septal; Med, média. Média ± desvio padrão; Médias seguidas por letras distintas, na mesma linha, diferem pelo teste T de Student ($P < 0,05$).

Os valores de StR circunferencial da camada epicárdica e endocárdica obtidas por 2D-STE apresentaram velocidades miocárdicas significativamente maiores nos segmentos Endo Ant Septal ($p = 0,029$), Endo Lateral ($p = 0,014$), Endo Posterior ($p = 0,018$), Endo septal ($p = 0,036$), Endo Med Global ($p = 0,005$) e Epi Med Global ($p = 0,003$) quando comparados com o grupo controle (Tabela 9).

Tabela 9 - Valores de strain rate (StR) circunferencial da camada endocárdica (Endo) e epicárdica (Epi), obtidos por meio do speckle tracking bidimensional, de cães saudáveis (grupo controle) e de cães com hiperadrenocorticism (HAC) - São Paulo - 2017

Sentido Circunferencial	Grupo Controle	Grupo HAC	Valor de p
Endo Ant Sep StR (s⁻¹)	-2,09 ± 0,88	-2,95 ± 0,92	0,029
Endo Ant StR (s⁻¹)	-2,70 [(-3,53) – (-1,96)]	-3,31 [(-4,22) – (-2,43)]	0,241
Endo Lat StR (s⁻¹)	-2,78 [(-3,07) – (-2,03)]a	-3,81 [(-4,79) – (-2,78)]	0,014
Endo Post StR (s⁻¹)	-2,86 ± 1,19a	-4,09 ± 1,21	0,018
Endo Inf StR (s⁻¹)	-2,56 ± 1,09	-3,31 ± 1,33	0,148
Endo Sep StR (s⁻¹)	- 2,25 [(-2,69) – (-1,46)]	- 2,96 [(-3,65) – (-2,31)]	0,036
Endo Med Global StR (s⁻¹)	-2,41 ± 0,86a	-3,50 ± 0,87	0,005
Epi Ant Sep StR (s⁻¹)	-0,85 ± 0,29	-1,15 ± 0,46	0,074
Epi Ant StR (s⁻¹)	-0,95 ± 0,18	-1,32 ± 0,35	0,006
Epi Lat StR (s⁻¹)	-1,23 ± 0,31	-1,58 ± 0,677	0,082
Epi Post StR (s⁻¹)	-1,43 ± 0,49a	-1,82 ± 0,67	0,130
Epi Inf StR (s⁻¹)	-1,22 ± 0,54	-1,63 ± 0,62	0,10
Epi Sep StR (s⁻¹)	-0,92 ± 0,53	-1,28 ± 0,56	0,12
Epi Med Global StR (s⁻¹)	-1,10 ± 0,21a	-1,47 ± 0,311	0,003

Ant Sep, anterior septal; Ant, anterior; Lat, lateral; Post, posterior; Inf, inferior; Sep, septal; Med, média. Medianas (P₂₅ – P₇₅); Medianas seguidas por letras distintas, na mesma linha, diferem teste de Mann-Whitney (P<0,05). Média ± desvio padrão; Médias seguidas por letras distintas, na mesma linha, diferem pelo teste T de Student (P<0,05).

Os valores de St no plano ortogonal longitudinal da camada endocárdica e epicárdica obtidos por 2D-STE não apresentaram diferenças significativas entre os grupos estudados distribuídos na Tabela 10.

Tabela 10 - Valores de strain (St) longitudinal da camada endocárdica (Endo) e epicárdica (Epi), obtidos por meio do speckle tracking bidimensional, de cães saudáveis (grupo controle) e de cães com hiperadrenocorticismo (HAC) - São Paulo - 2017

Sentido Longitudinal	Grupo Controle	Grupo HAC	Valor de p
Endo Apic Sep St (%)	- 24,13 [(-27,27) – (-22,57)]	-28,03 [(-34,30) – (-24,27)]	0,165
Endo Med Sep St (%)	-19,25 ± 7,99	-22,21 ± 7,68	0,357
Endo Bas Sep St (%)	-14,80 ± 5,46	-15,28 ± 8,88	0,88
Endo Bas Lat St (%)	-11,09 ± 6,90	-15,00 ± 7,18	0,891
Endo Med Lat St (%)	-11,09 ± 6,90	-15,00 ± 7,18	0,184
Endo Apic Lat St (%)	-18,81 ± 8,21	-25,64 ± 10,12	0,086
Endo Media Global St (%)	-16,90 ± 4,81	-18,92 ± 6,24	0,159
Epi Apic Sep St (%)	-14,18 ± 3,20	-14,48 ± 3,01	0,815
Epi Med Sep St (%)	-16,75 ± 3,54	-16,47 ± 4,43	0,868
Epi Bas Sep St (%)	-16,32 ± 4,32	-16,42 ± 5,02	0,960
Epi Bas Lat St (%)	-17,10 ± 6,41	-14,35 ± 7,67	0,355
Epi Med Lat St (%)	-15,11 ± 5,07	-13,01 ± 5,68	0,350
Epi Apic Lat St (%)	-13,04 ± 4,76	-11,97 ± 4,99	0,593
Epi Media Global St (%)	-15,42 ± 3,38	-14,45 ± 4,31	0,553

Apic, apical; Med, médio; Bas, basal; Sep, septal; Lat, lateral. Medianas (P₂₅ – P₇₅); Medianas seguidas por letras distintas, na mesma linha, diferem teste de Mann-Whitney (P<0,05). Média ± desvio padrão; Médias seguidas por letras distintas, na mesma linha, diferem pelo teste T de Student (P<0,05).

Os valores de *StR* no sentido longitudinal da camada endocárdica e epicárdica, obtidos por meio do 2D-STE bidimensional, de cães saudáveis (grupo controle) e de cães com HAC não apresentaram valores estatísticos significativos (p<0,05) (Tabela 11).

Tabela 11 - Valores de strain rate (StR) longitudinal da camada endocárdica (Endo) e epicárdica (Epi), obtidos por meio do speckle tracking bidimensional, de cães saudáveis (grupo controle) e de cães com hiperadrenocorticismismo (HAC) - São Paulo - 2017

Sentido Longitudinal	Grupo Controle	Grupo HAC	Valor de p
Endo Apic Sep StR (s⁻¹)	-2,49 [(-3,31) – (-1,87)]	-3,50 [(-4,30) – (-2,28)]	0,165
Endo Med Sep StR (s⁻¹)	-2,32 [(-2,96) – (-1,83)]	-3,03 [(-3,25) – (-1,13)]	0,391
Endo Bas Sep StR (s⁻¹)	-1,71 [(-2,00) – (-1,41)]	-1,74 [(-2,12) – (-0,81)]	0,698
Endo Bas Lat StR (s⁻¹)	-1,97 [(-2,76) – (-1,27)]	-1,65 [(-2,42) – (-0,94)]	1
Endo Med Lat StR (s⁻¹)	-1,39 [(-2,23) – (-1,26)]	-1,65 [(-2,18) – (-0,83)]	0,241
Endo Apic Lat StR (s⁻¹)	-1,98 [(-2,76) – (-1,27)]	-2,87 [(-3,86) – (-1,20)]	0,097
Endo Media Global StR (s⁻¹)	-1,80 [(-2,73) – (-1,47)]	-2,34 [(-2,97) – (-2,04)]	0,165
Epi Apic Sep StR (s⁻¹)	-1,33 [(-2,10) – (-0,96)]	-1,55 [(-1,92) – (-1,27)]	0,517
Epi Med Sep StR (s⁻¹)	-1,56 [(-1,96) – (-1,31)]	-1,84 [(-2,14) – (-1,60)]	0,201
Epi Bas Sep StR (s⁻¹)	-1,38 [(-1,83) – (-1,24)]	-1,77 [(-2,17) – (-1,57)]	0,06
Epi Bas Lat StR (s⁻¹)	-1,66 [(-1,99) – (-1,26)]	-2,15 [(-2,59) – (-1,58)]	0,938
Epi Med Lat StR (s⁻¹)	-1,40 [(-1,90) – (-0,94)]	-1,70 [(-2,21) – (-1,42)]	0,135
Epi Apic Lat StR (s⁻¹)	-1,28 [(-2,01) – (-0,79)]	-1,17 [(-1,90) – (-1,05)]	0,241
Epi Media Global StR (s⁻¹)	-1,36 [(-1,95) – (-1,12)]	-1,73 [(-2,03) – (-1,47)]	0,121

Apic, apical; Med, médio; Bas, basal; Sep, septal; Lat, lateral. Medianas (P₂₅ – P₇₅); Medianas seguidas por letras distintas, na mesma linha, diferem teste de Mann-Whitney (P<0,05). Média ± desvio padrão; Médias seguidas por letras distintas, na mesma linha, diferem pelo teste T de Student (P<0,05).

Com relação aos resultados relacionados ao exame ecodopplercardiográfico na modalidade 2D-STE levando em consideração a média global do *St* e *StR*, o grupo HAC apresentou diferença estatística nos valores de média global do *StR* no sentido longitudinal endocárdico (p= 0,043), *StR* no sentido circunferencial endocárdico (p= 0,005), *StR* no sentido circunferencial epicárdico (p= 0,003) e *StR* no sentido radial (p= 0,019) onde os valores apresentaram-se aumentados em relação grupo controle (Tabela 12).

Tabela 12 - Valores de strain (St) e strain rate (StR), obtidos por meio do speckle tracking bidimensional, de cães saudáveis (grupo controle) e de cães com hiperadrenocorticism (HAC) - São Paulo - 2017

Variável	Grupo Controle	Grupo HAC	Valor de p
<u>St Long Endo Global (%)</u>	-16,90 ± 4,81	-19,36 ± 4,85	0,219
<u>St Long Epi Global (%)</u>	-15,43 ± 3,40	-14,45 ± 4,31	0,550
<u>St Circ Endo Global (%)</u>	-23,46 ± 4,66	-26,52 ± 4,80	0,225
<u>St Circ Epi Global (%)</u>	-10,61 ± 2,77	-11,39 ± 3,30	0,540
<u>St Radial Global (%)</u>	27,84 ± 7,94	31,93 ± 12,02	0,351
<u>StR Long Endo Global (s⁻¹)</u>	-2,08 ± 0,81	-2,71 ± 0,67	0,043
<u>StR Long Epi Global (s⁻¹)</u>	-1,36 [(-1,95) – (-1,12)]	-1,73 [(-2,03) – (-1,47)]	0,121
<u>StR Circ Endo Global (s⁻¹)</u>	-2,41 ± 0,86	-3,50 ± 0,87	0,005
<u>StR Circ Epi Global (s⁻¹)</u>	-1,10 ± 0,21	-1,46 ± 0,31	0,003
<u>StR Radial Global (s⁻¹)</u>	2,57 ± 2,67	3,49 ± 3,21	0,019

Long: Longitudinal; Circ: Circunferencial; Endo: endocárdico; Epi: epicárdico. Medianas (P25-P75); Medianas seguidas por letras distintas, na mesma linha, diferem teste de Mann-Whitney (P<0,05). Média ± desvio padrão; Médias seguidas por letras distintas, na mesma linha, diferem pelo teste T de Student (P<0,05).

Não houve correlação entre os parâmetros ecodopplercardiográficos da modalidade 2D-STE e os valores de pressão arterial sistêmica sistólica na população de cães com HAC (Tabela 13).

Tabela 13 - Valores de análise de correlação entre as variáveis ecodopplercardiográficas e a os valores de pressão arterial sistólica em 16 cães com HAC - São Paulo - 2017

Variável	Pressão Arterial Sistólica	
	Coefficiente de correlação	Significância
St Long Endo Global (%)	-0,207	0,310
St Long Epi Global (%)	0,08	0,669
St Circ Endo Global (%)	-0,199	0,329
St Circ Epi Global (%)	-0,015	0,942
St Radial Global (%)	0,131	0,523
StR Long Endo Global (s⁻¹)	-0,309	0,125
StR Long Epi Global (s⁻¹)	-0,09	0,662
StR Circ Endo Global (s⁻¹)	-0,33	0,100
StR Circ Epi Global (s⁻¹)	-0,139	0,499
StR Radial Global (s⁻¹)	0,071	0,732

Long: Longitudinal; Circ: Circunferencial; Endo: endocárdico; Epi: epicárdico. Nível de significância estatística ($p < 0,05$).

Não houve correlação entre os parâmetros de ecodopplercardiografia 2D-STE e as relações septo/aorta, parede livre/aorta, septo/diâmetro diastólico final e relação parede livre/diâmetro diastólico final nos cães com HAC. Quase todas as variáveis derivadas do 2D-STE segmentar e global (velocidade de deformação/sentido longitudinal, circunferencial e radial) seguiram o mesmo padrão: menor no grupo controle e maior no grupo dos cães com HAC (Tabelas 14 e 15).

Tabela 14 - Valores de análise de correlação entre as variáveis ecodopplercardiográficas e relação Septo/Ao e Parede/Ao - São Paulo - 2017

Variável	Relação Septo/Ao		Relação Parede/Ao	
	Coefficiente de correlação	Significância	Coefficiente de correlação	Significância
St Long Endo Global (%)	-0,04	0,846	0,05	0,808
St Long Epi Global (%)	-0,023	0,912	-0,024	0,909
St Circ Endo Global (%)	0,036	0,861	-0,003	0,989
St Circ Epi Global (%)	-0,08	0,697	-0,022	0,914
St Radial Global (%)	-0,047	0,820	-0,077	0,707
StR Long Endo Global (s⁻¹)	-0,116	0,572	-0,016	0,939
StR Long Epi Global (s⁻¹)	-0,143	0,485	-0,024	0,909
StR Circ Endo Global (s⁻¹)	0,017	0,934	-0,098	0,634
StR Circ Epi Global (s⁻¹)	-0,214	0,295	-0,185	0,366
StR Radial Global (s⁻¹)	0,111	0,591	-0,077	0,707

Tabela 15 - Valores de análise de correlação entre as variáveis ecodopplercardiográficas e relação Septo/DIVEd e Parede/DIVEd - São Paulo – 2017

Variável	Relação Septo/DIVEd		Relação Parede/DIVEd	
	Coefficiente de correlação	Significância	Coefficiente de correlação	Significância
St Long Endo Global (%)	0,032	0,876	0,108	0,600
St Long Epi Global (%)	-0,04	0,845	0,062	0,765
St Circ Endo Global (%)	0,151	0,463	0,132	0,520
St Circ Epi Global (%)	0,175	0,393	0,276	0,172
St Radial Global (%)	-0,058	0,779	-0,03	0,885
StR Long Endo Global (s⁻¹)	-0,354	0,076	-0,294	0,144
StR Long Epi Global (s⁻¹)	-0,114	0,580	-0,057	0,781
StR Circ Endo Global (s⁻¹)	-0,206	0,312	-0,217	0,288
StR Circ Epi Global (s⁻¹)	-0,348	0,081	-0,257	0,205
StR Radial Global (s⁻¹)	0,236	0,246	0,211	0,301

9 DISCUSSÃO

O HAC espontâneo é uma das endocrinopatias mais frequentes da espécie canina, com apresentação clínica similar a doença humana (BEHREND, 2015). Segundo Chen, Lien e Huang (2014), a liberação crônica e excessiva de cortisol pode causar hipertensão arterial sistêmica. Conseqüentemente, pode ocorrer remodelamento ventricular esquerdo, hipertrofia e função sistólica alterada, sendo esses os principais fatores de risco de morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes humanos com HAC. A grande incidência dessa doença na espécie canina e essas possíveis alterações cardiovasculares despertaram nosso interesse em pesquisar suas correlações.

Qualquer raça pode desenvolver HAC, mas Poodles, Teckels e pequenos terriers parecem ter maior risco de desenvolver o HAC espontâneo. É a doença mais comum nos cães de meia idade a idosos e não há diferença significativa na distribuição sexual (HERRTAGE, 2009). Dentre os animais do estudo, as raças atendidas com maior frequência foram Poodles, Teckels e Maltês com idade média de $11,18 \pm 3,05$ anos condizendo com a literatura. Em relação à predisposição sexual, a grande maioria dos cães com HAC eram fêmeas (81,25%). Em contrapartida, Behrend (2015) afirmam não haver predisposição de gênero comprovada, porém, segundo os autores, a predisposição sexual para fêmeas pode existir.

A idade dos cães do grupo HAC foi superior àquela dos cães do grupo controle. Considerando cães jovens e idosos, Suzuki et al. (2013) relataram que, embora muitos parâmetros de deformação miocárdica sejam semelhantes, algumas variáveis de deformação podem ser significativamente diferentes em cães mais idosos. Por exemplo, a taxa de deformação circunferencial diastólica precoce foi significativamente menor e as velocidades longitudinais e radiais diastólicas tardias foram significativamente maiores em cães idosos quando comparados a cães jovens. No presente estudo, tal diferença entre os grupos deve ser levada em consideração na interpretação dos resultados, considerando os maiores valores de StR nos cães com HAC, quando comparados ao grupo controle.

Similar aos achados de outros estudos em humanos, idosos saudáveis e pacientes com hipertensão arterial sistêmica, Mizuguchi et al. (2009) concluíram que

a função sistólica longitudinal ventricular esquerda pode estar comprometida, independente da presença ou ausência de hipertrofia ventricular esquerda.

Outra característica epidemiológica encontrada no presente trabalho foi o peso médio dos 16 cães com HAC que foi de $7,45 \pm 2,4$ quilogramas estando de acordo com a literatura veterinária, pois segundo Behrend (2015) aproximadamente 75% dos cães com HAC espontâneo pesam menos de 20kg.

A prevalência da hipertensão arterial nos cães com HAC no presente estudo foi de 43,75%, similar àquela encontrada por Lien, Hsiang e Huang (2010) cuja prevalência foi de 46,7%, apoiando observações anteriores de que cães acometidos por HAC tendem a apresentar hipertensão arterial sistêmica. Reusch, Schellenberg e Wenger (2010) relataram que a ocorrência de hipertensão arterial em cães com HAC tem sido documentada com prevalência semelhante ao observado em humanos, variando entre 59-86%. A hipertensão arterial sistêmica (HAS) geralmente é mais prevalente em cães com HAC adrenal-dependente não tratados. Mais recentemente, a prevalência de HAS em animais com HAC hipofisário foi de 10% sendo assim menor do que o presente estudo. Todavia, nos animais com tumores adrenais avaliados nesse mesmo estudo a incidência de hipertensão arterial foi de 56% (CHEN; LIEN; HUANG, 2014).

Estudos com realização de ecocardiografia já demonstraram que o HAC está associado a um tipo específico de cardiomiopatia secundária caracterizada pela hipertrofia do ventrículo esquerdo, aumento relativo da espessura da parede e disfunção diastólica e sistólica. Hipertrofia miocárdica pode ser secundária à HAS e à exposição prolongada ao excesso de cortisol circulante, que contribui diretamente para o remodelamento concêntrico do ventrículo esquerdo (CHEN; LIEN; HUANG, 2014; RADOMSKI; PALMER; MONCADA, 1990).

Dos cães com HAC e hipertensos apenas dois evoluíram para hipertrofia miocárdica do tipo concêntrica no presente estudo, provavelmente por conta da reduzida magnitude da hipertensão arterial sistêmica detectada e, talvez, pelo fato da hipertensão ainda não ter sido crônica o suficiente para induzir o remodelamento.

Chen, Lien e Huang (2014) relataram que a exposição crônica do cortisol pode ser determinante no remodelamento ventricular concêntrico esquerdo e que esse fator pode contribuir para alta morbidade cardiovascular.

Segundo Muisean et al. (2003) o aumento relativo da espessura da parede foi significativamente maior nos pacientes humanos com HAC do que nos controles. A hipertrofia ventricular esquerda ocorreu em 23,8% dos pacientes com HAC e em 7,14% no grupo controle. O remodelamento foi observado em 61,9% dos pacientes com HAC e nenhum dos pacientes do controle. Em relação a fração de encurtamento não ocorreu diferença significativa entre os grupos HAC e controle.

Na patogênese da insuficiência cardíaca, convém lembrar que, por variados mecanismos, como a queda de perfusão glomerular decorrente de queda de débito cardíaco em resposta da disfunção sistólica ventricular esquerda, além de mecanismos reflexos, mediados pelo sistema nervoso autônomo, via sistemas de barorreceptores, estabelece-se a ativação relativamente precoce do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Neste processo, inicialmente adaptativo, serve para restaurar o débito cardíaco; porém, tornar-se-á mal adaptativo no decorrer da evolução da síndrome. Há evidências de que a produção autócrina e parácrina da angiotensina II nos tecidos, especialmente o muscular cardíaco, por uma variedade de caminhos, possa ser mais importante no remodelamento cardiovascular (FEITOSA; CARVALHO, 2000).

Segundo Ainscough et al. (2008) a angiotensina II, componente chave do (SRAA), atua para modular a pressão arterial, regular o volume sanguíneo e promover o crescimento e a proliferação de miócitos através da ativação de mecanismos de sinalização generalizados. Isto ocorre principalmente por meio do receptor AT1R (receptor do tipo I de angiotensina II). No entanto, a atividade do SRAA tem sido implicada na insuficiência cardíaca além de sua influência na pressão arterial, com evidência de que o bloqueio seletivo reduz a hipertrofia ventricular esquerda, além da ativação de todo o sistema pela angiotensina II.

A expressão aumentada de AT1R em miócitos adultos provoca hipertrofia regulando o crescimento de miócitos, mas não progride para remodelação patológica até que os receptores sejam mais ativados. Estas alterações ocorrem

independentemente da pressão arterial, separando assim claramente dois fatores de risco intrinsicamente ligados à insuficiência cardíaca, nomeadamente hipertensão e hipertrofia miocárdica (AINSCOUGH et al., 2008).

Dessa forma uma explicação para a presença de hipertrofia concêntrica em cães normotensos pode estar relacionada à maior ativação do SRAA decorrente do HAC, pois sabe-se que a angiotensina II tem ação direta sobre o músculo cardíaco, induzindo remodelamento.

Outra possibilidade de hipertrofia ventricular no animal normotenso seria a influência da obesidade abdominal clássica do HAC, causando aumento da resistência vascular periférica, sem aumentar a pressão arterial (CHANDLER, 2016).

O SRAA desempenha um papel no metabolismo dos adipócitos. Todos os componentes do SRAA são encontrados dentro da gordura, e o tecido adiposo branco é a principal fonte de angiotensinogênio. A gordura abdominal visceral está associada com a maior ativação quando comparada com a gordura subcutânea periférica. Com o aumento da massa gorda, ocorre o aumento das concentrações plasmáticas de angiotensinogênio, resultando em mais angiotensina II. A elevação da angiotensina II promove a disfunção cardiovascular através da vasoconstrição direta e aumento da retenção renal de sódio através da ativação excessiva de aldosterona, o que pode aumentar a pressão arterial sistêmica (CHANDLER, 2016).

A obesidade está associada ao aumento da demanda metabólica decorrente da excessiva quantidade de tecido adiposo, resultando em circulação hiperdinâmica com elevação do volume sanguíneo total e do débito cardíaco (ATKINS, 1999).

Por sua vez, o aumento da pré carga produz dilatação ventricular esquerda que gera maior estresse na parede e, conseqüentemente, hipertrofia excêntrica compensatória. Se a hipertrofia for inadequada, ou seja, não acompanhar a dilatação da câmara, o estresse da parede permanece aumentado, favorecendo o desenvolvimento de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (NAKAJIMA; MATSUZAWA, 1990; PEREIRA NETO, 2009).

Segundo Pereira Neto (2009) e Rocha et al. (2007). A correlação entre a obesidade canina e hipertensão é controversa. Cães acima do peso podem ser

hipertensos ou apenas possuírem valores mais elevados da pressão arterial, mas dentro da normalidade, em relação àqueles com peso corporal ideal. Um estudo realizado em mulheres obesas adolescentes foi capaz de identificar, o padrão de hipertrofia ventricular esquerda concêntrica na ausência de hipertensão (PASCUAL et al., 2003).

Apesar de não ter sido quantificado o padrão de obesidade abdominal e a dosagem de angiotensinogênio nos cães com HAC, sabe-se que eventualmente tal manifestação clínica pode sintetizar um aumento nas concentrações plasmáticas de angiotensinogênio como descrito nas citações anteriores. Todavia, trate-se apenas de uma suposição visto que no presente trabalho não teve como foco a caracterização desses parâmetros.

A análise da deformação miocárdica por 2D-STE permite avaliar quantitativamente a função ventricular esquerda com elevada acuidade diagnóstica, podendo identificar, entre hipertensos, aqueles em maior risco de evolução desfavorável (GONÇALVES et al., 2014). Oui et al. (2015) relataram que cães com HAC demonstraram uma diminuição significativa nos valores de St, similares a estudos envolvendo pacientes humanos. O grau de diminuição de St foi mais evidente nos segmentos longitudinais do que nos segmentos radiais, semelhante aos resultados obtidos em estudos nos pacientes humanos (PEREIRA et al., 2010). Em seres humanos, pacientes com regurgitação valvar mitral assintomáticos apresentavam disfunção ventricular na avaliação pelo 2D-STE quando submetidos ao estresse de exercício (LANCELOTTI et al., 2008).

Alguns autores referem que a presença de hipertrofia da cardiopatia hipertensiva em seres humanos resulta da resposta adaptativa ao aumento da pós carga. Segundo Geyer et al. (2010), o St longitudinal calculado por 2D-STE encontra-se reduzido nos hipertensos, enquanto o St circunferencial e o radial poderão encontrar-se preservados. Estes autores concluíram ainda que a avaliação pelos parâmetros da deformação miocárdica por 2D-STE nos humanos hipertensos poderá ser útil na detecção precoce da disfunção sistólica subclínica, que parece estar relacionada com o depósito de fibrose intramiocárdica progressiva. As fibras subendocárdicas são as primeiras a serem afetadas pela fibrose intersticial e perivascular. As fibras longitudinais como consequência da sua localização

subendocárdica proeminente são mais vulneráveis ao aumento da fibrose e da sobrecarga hemodinâmica. Assim, a função longitudinal é afetada mais cedo do que as fibras circunferenciais (GONÇALVES et al., 2014).

Em estudo conduzido por Misbach et al. (2011) a disfunção sistólica foi vista como sendo um componente adicional da alteração miocárdica associada a hipertensão arterial, caracterizada por uma diminuição das velocidades e gradientes longitudinais. Resultados semelhantes foram obtidos sugerindo que a HAS está associada à acentuada alteração miocárdica e com maior sensibilidade aos movimentos de fibras longitudinais comparadas com as radiais. Essa alteração longitudinal pode ser secundária a lesões longitudinais de fibras subendocárdicas aumentando o estresse da parede e conseqüentemente a hipertrofia sendo maior sobre a função diastólica do que a função sistólica.

Baltabaeva et al. (2007) sugere que a medida da deformação miocárdica em humanos, no sentido longitudinal, seja um preditivo altamente sensível para detecção de alterações precoces no miocárdio em pacientes com hipertensão.

Os achados ecodopplercardiográficos no presente estudo não revelaram menor deformação miocárdica nos cães com HAC hipofisário diferente dos relatos citados anteriormente, nem mesmo quando os parâmetros foram correlacionados com a hipertensão arterial sistêmica.

Considerando apenas a hipertrofia miocárdica, também não foram encontrados valores menores de St e StR , como seria esperado em decorrência da fibrose miocárdica (CHEN; LIEN; HUANG, 2014). Entretanto, em comparação ao grupo controle, verificou-se maior deformação sistólica na média global do StR (s^{-1}) no sentido longitudinal endocárdico, circunferencial endocárdico e epicárdico e no sentido radial do 2D-STE.

Apenas três cães apresentaram hipertrofia ventricular concêntrica do ventrículo esquerdo, não sendo possível concluir que este achado resulte em redução da função sistólica, diferentemente do que foi observado por Chen, Lien e Huang (2014) onde a população com hipertrofia era maior (40%).

Em contrapartida, no presente estudo a anormalidade detectada nos cães com HAC foi o aumento da deformação miocárdica em diferentes segmentos, e na média global circunferencial e radial. Há poucos relatos de aumento St em cães com HAC.

Segundo Mantovani et al. (2015), nos animais com doença crônica degenerativa da valva mitral o estado hiperdinâmico do ventrículo esquerdo ocorre com a progressão da doença, devido à sobrecarga de volume, combinada com diminuição da pós carga e aumento do tônus simpático. Smith et al. (2012) relataram aumento do St circunferencial nos cães com doença valvar degenerativa mitral no estágio B2. Dentre os cães do grupo HAC alguns apresentavam insuficiência mitral, decorrente de doença valvar degenerativa crônica mitral e, embora no estágio inicial (estágio B1), essa variação de pré carga deve ser levada em conta e pode ter influenciado o aumento da deformação na população estudada.

O maior StR circunferencial no grupo HAC foi achado bastante significativo, e poderia ser explicado por melhor desempenho miocárdico sistólico decorrente da hipertrofia compensatória ainda em fase inicial, sem os efeitos deletérios da hipertrofia crônica, como morte de miócitos e fibrose miocárdica. No entanto, poucos cães deste grupo apresentaram hipertrofia, o que remete à busca de explicações adicionais. Os efeitos do aumento da pré carga, proveniente do estado de aumento de volemia decorrente da retenção hídrica induzida pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, também poderiam explicar este resultado. Estudos envolvendo paciente em condições de aumento da pré carga já demonstraram a resposta de aumento da deformação miocárdica (MANTOVANI et al., 2015; SMITH et al., 2012).

As velocidades da deformação longitudinal, circunferencial e radial podem traduzir a importância não só da avaliação espacial global, mas sobretudo da avaliação temporal, obtida a partir dos valores de StR (GONÇALVES et al., 2014).

A hipótese inicial de que o estudo da ecocardiografia tecidual permitiria identificação precoce de disfunção sistólica não detectada pela ecocardiografia convencional, não foi confirmada no presente estudo. Deve-se ressaltar que o número de cães que apresentaram hipertrofia concêntrica ventricular foi proporcionalmente menor em comparação a outros estudos. No entanto, os fatores determinantes para a maior deformação em diferentes componentes da movimentação miocárdica encontrada no estudo deverão ser melhor investigados. Estudos futuros envolvendo apenas cães com hipertrofia ventricular poderão esclarecer melhor a influência desta anormalidade no estudo da função sistólica por meio da ecocardiografia tecidual 2D-STE.

10 CONCLUSÃO

A hipótese inicial, de que o estudo da ecocardiografia tecidual permitiria a identificação de disfunção ventricular não detectada pela ecocardiografia convencional, possibilitando diagnóstico precoce e estudos sobre estratégias terapêuticas, não foi confirmada com base no presente estudo.

A frequência de hipertensão arterial foi similar a outros estudos (43,75%), porém a frequência de animais hipertensos que evoluíram para hipertrofia foi baixa (12,5%).

Não foi observada correlação entre as variáveis do 2D-STE com a pressão arterial e a hipertrofia de ventrículo esquerdo.

O aumento na deformação circunferencial, radial e longitudinal foi achado inesperado, no entanto, importante, abrindo perspectiva para investigações futuras sobre a dinâmica miocárdica nos pacientes com hiperadrenocorticismismo hipofisário.

11 LIMITAÇÕES

A população estudada foi relativamente pequena, além disso o grupo controle não foi pareado com raça, sexo e idade cronológica. Entretanto, as influências destas variáveis nos parâmetros estudados devem ser melhor esclarecidas.

REFERÊNCIAS

AINSCOUGH, F. X. J. et al. Angiotensin II type-1 receptor activation in the adult heart causes blood pressure-independent hypertrophy and cardiac dysfunction. **Cardiovascular Research**, v. 81, p. 592-600. Aug. 2008.

ALMEIDA, A. L. C. et al. Speckle-tracking pela ecocardiografia bidimensional-aplicações clínicas. **Revista Brasileira de Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular**, v. 26, n. 1, p. 38-49, 2013.

AMUNDSEN, B. et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. **Journal of the American College of Cardiology**, San Diego, v. 47, n. 4, p. 789-793, 2006.

ARTIS, N. J. et al. Two-dimensional *strain* imaging: a new echocardiographic advance with research and clinical applications. **International Journal of Cardiology**, London, v. 123, n. 3, p. 240-248, Jan. 2008.

ATKINS, C. E. Cardiac manifestations of systemic and metabolic disease. In: FOX, P. R. et al. **Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice**. 2. ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999. p. 757-780.

BALTABAEVA, A. et al. Regional left ventricular deformation and geometry analysis provides insights in myocardial remodeling in mild to moderate hypertension. **European Journal of Echocardiography**, London, v. 9, p. 501-508, 2007.

BARTHEZ, P. Y.; NYLAND, T. G.; FELDMAN, E. C. Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in dogs. **Journal American Veterinary Medical Association**, v. 207, n. 9, p. 1180-1183, 1995.

BEHREND, E. N. Canine hyperadrenocorticism. In: FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. **Canine and feline endocrinology**. 4th ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2015. p. 377-444.

BEHREND, E. N. et al. Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: ACVIM consensus statement (Small animal). **Journal Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 27, n. 6, p. 1292-304, 2013.

BENCHEKROUN, G. et al. Ultrasonography criteria for differentiating acth dependency from acth independency in 47 dogs with hyperadrenocorticism and

equivocal adrenal asymmetry. **Journal Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia v. 24, n. 5, p. 1077-1085, 2010.

BLESSBERGER, H.; BINDER, T. Non-invasive imaging: two-dimensional speckle tracking echocardiography-basic principles. **Heart**, London, v. 96, n. 9, p. 716-722, 2010.

BONADIO, C. M. et al. Comparison of adrenocorticotrophic hormone stimulation test results started 2 versus 4 hours after trilostane administration in dogs with naturally occurring hiperadrenocorticism. **Journal Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 28, n. 4, p. 1239-1243, 2014.

BONAGURA, J. D.; SCHOBBER, K. E. Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine mitral valve disease? The **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 50, n. 1, p. 12-24, 2009.

BOON, J. A. Appendix 2. Canine M Mode reference range. In: _____. **Veterinary echocardiography**. 2nd edition. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell, 2011. p. 538-539.

BROWN, S. et al. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 21. n. 3, p. 542-558, 2007.

BUCHALTER, M. B. et al. Noninvasive quantification of left ventricular rotational deformation in normal humans using magnetic resonance imaging myocardial tagging. **Circulation**, Dallas, v. 81, n. 4, p. 1236-1244, 1999.

BUSSADORI, C. et al. A new 2D-based method for myocardial velocity strain and strain rate quantification in a normal adult and pediatric population: assessment of reference values. **Cardiovascular Ultrasound**, London, v. 7, n. 8, p. 1-11, 2009.

CHANDLER, L. M. Impact of obesity on cardiopulmonary disease. **Veterinary Clinics North America**. Small animal practice, Philadelphia, v. 46, n. 5, p. 817-830, 2016.

CHEN, Y. H.; LIEN, H. Y.; HUANG, P. H. Assessment of left ventricular function by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in small breed dogs with hyperadrenocorticism. **Acta Veterinaria Scandinavica**, London, v. 31, p. 56-88, 2014.

CHETBOUL, V. Advanced techniques in echocardiography in small animals. **Journal of Veterinary Cardiology**, London, v. 40, n. 4, p. 529-543, 2010.

CHETBOUL, V. Tissue Doppler imaging: a promising technique for quantifying regional myocardial function. **Journal of Veterinary Cardiology**, London, v. 4, n. 2, p. 7-12, 2002.

CHETBOUL, V. Tissue Doppler imaging detects early asymptomatic myocardial abnormalities in a dog model of Duchenne's cardiomyopathy. **European Heart Journal**, Oxford, v. 25, n. 21, p. 1934-1939, 2004.

CHETBOUL, V. et al. Radial *strain* and *strain rate* by two-dimensional speckle tracking echocardiography and the tissue velocity based technique in the dog. **Journal Veterinary Cardiology**, Bern, Switzerland, v. 9, n. 2, p. 69-81, 2007.

CHOI, J.; KIM, H.; YOON, J. Ultrasonographic adrenal gland measurements in clinically normal small breed dogs and comparison with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Journal Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 73, n. 8, p. 985-989, 2011.

DE BRUIN, C. et al. Cushing's disease in dogs and humans. **Horm Res**, Basel, v. 71, p. 140-143, 2009. Supplement, 1.

DE CHALUS, T. et al. Ultrasonographic adrenal gland measurements in healthy Yorkshire Terriers and Labrador Retrievers. **Anatomia, Histologia, Embryologia**, Berlin, v. 42, n. 1, p. 57-64, 2013.

DEL CASTILLO, J. M.; HERSZKOWICZ, N. *Strain* Bidimensional (*x-Strain*): utilização do método para avaliação de cardiopatias. **Revista Brasileira de Ecocardiografia**, São Paulo, v. 21, n.3, p. 29-35, 2008.

DEL CASTILLO, J. M.; HERSZKOWICZ, N.; FERREIRA, C. *Speckle-tracking*: a contralidade miocárdica em sintonia fina. **Revista Brasileira de Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular**, São Paulo, v. 23, n. 1, p. 46-54, 2010.

DEL CASTILLO, J. M. et al. Deformação miocárdica tangencial (*shear strain*) em indivíduos normais: o seu significado. **Revista Brasileira de Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular**, São Paulo, v. 22, n. 1, p. 20-26, 2009.

DE MARCO, V. **Estudo dos genes Tbx19 e Crhr1 em cães da raça poodle com hipercortisolismo ACTH-dependente**. 103 f. 2010. Tese (Doutorado em ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

DE MARCO, V. Hiperadrenocorticismo canino. In: KOGIKA, M. M.; ANDRADE NETO, J. P. de. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1. ed. São Paulo,

Roca, 2015. v. 2, pt. 19, p. 1691- 1702.

DE MARCO, V.; WINKEL, V. M.; MARTORELLI, C. R. Estudo da hipercoagulabilidade sanguínea em 45 caes com hiperadrenocorticismo endógeno, por meio da avaliação da frequência de trombocitose, hiperfibrinogenemia e hipertensão arterial. **Clínica Veterinária**, São Paulo, v. 17, n. 96, p. 44-50, 2012.

D'HOOGE, J. et al. Regional *strain* and *strain rate* measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. **European Journal of Echocardiography**, Oxford, v. 1, n. 3, p. 154-170, 2000.

DUARTE, A. M. R. **Avaliação da torção miocárdica por *speckle tracking* em doentes com HTA**. 2013. 70 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Diagnóstico e Intervenção Cardiovascular) – Faculdade de Medicina, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2013.

FEITOSA, S. G.; CARVALHO, N. E. Sistema renina-angiotensina e insuficiência cardíaca: o uso dos antagonistas do receptor da angiotensina II. **Revista Brasileira Hipertens**, v. 7, n. 3, p. 250-254, 2000.

FELDMAN, E. C. Evaluation of twice-daily lower-dose trilostane treatment administered orally in dogs with naturally occurring hiperadrenocorticism. **Journal American Veterinary Medical Association**, Ithaca, NY, v. 238, n.11, p. 1441-1451, 2011.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. **Canine and feline endocrinology and reproduction**. 3th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 2004.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. **Canine and feline endocrinology**. 4th ed. Missouri: Elsevier Saunders. 2015. p. 377-444.

GEYER, H. et al. Assesment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: Fundamentals and clinical application. **Journal of the American Society of Echocardiography**, Morrisville, v. 23, p. 351-69, 2010.

GILOR, C.; GRAVES, T. K. Interpretation of laboratory tests for canine cushing's syndrome. **Topics in Companion Animal Medicine**, New York, v. 26, n. 2, p. 98-108, 2011.

GONÇALVES, S. et al. Disfunção sistólica ventricular esquerda detetada por *speckle tracking* em hipertensos com fração de ejeção preservada. **Revista Portuguesa Cardiologia**, v. 33, n. 1, p. 27-37, 2014.

GOY-TOLLOT, I. et al. Investigation of the role of aldosterone in hypertension associated with spontaneous pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 42, n. 11, p. 113-121, 2002.

GRECO, D. S.; STABENFELDT, G. H. O Sistema endócrino. In: CUNNINGHAM, G. J.; KLEIN, G. B. **Tratado de fisiologia veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Saunders, 2008. p. 422-430.

GROOTERS, A. M. et al. Ultrasonographic characteristics of the adrenal glands in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: comparison with normal dogs. **Journal Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 10, n. 3, p. 110-115, 1996.

HEIMDAL, A. et al. Real time *strain rate* imaging of the left ventricle by ultrasound. **Journal of the American Society of Echocardiography**, Morrisville, v. 11, n. 11, p. 1013-1019, 1998.

HELLE-VALLE, T. et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. **Circulation**, Dallas, v. 112, n. 20, p. 3149-3156, 2005.

HERRTAGE, M. E. Hiperadrenocorticismo canino. In: MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. (Ed.). **Manual de endocrinologia canina e felina**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2009. p. 181-206.

KOOISTRA, H. S.; GALAC, S. Recent advances in the diagnosis of cushing's syndrome in dogs. **Veterinary Clinics North America. Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 40, n. 2, p 259-267, 2010.

KOUZU, H. et al. Left ventricular hypertrophy causes different changes in longitudinal, radial, and circumferential mechanics in patients with hypertension: a two-dimensional speckle tracking study. **Journal American Society Echocardiography**, St. Louis, Mo, v. 24, n. 2, p. 192-199, 2011.

LANCELOTTI, P. et al. Importance of left ventricular longitudinal function and functional reserve in patients with degenerative mitral regurgitation: assessment by two-dimensional speckle tracking. **Journal fo the American Society of Echocardiography**, Dallas, v. 21, n. 12, p. 1331-1336, 2008.

LIEN, Y. H.; HSIANG, T. Y.; HUANG, H. P. Associations among systemic blood pressure, microalbuminuria and albuminuria in dogs affected with pituitary- and adrenal-dependent hyperadrenocorticism. **Acta Veterinary Scandinavica**, Copenhagen, v. 12, p. 52:61, 2010.

LOMBARD, C. W. Normal values of the canine M-mode echocardiogram. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 45, n. 10, p. 2015-2018, 1984.

MANTOVANI, M. M. **Speckle tracking em cães com degeneração mixomatosa valvar mitral**. 2012. 67 f. Dissertação (Mestrado em ciências) – Universidade Federal de Lavras, Minas Gerais, 2012.

MANTOVANI, M. M. et al. Systolic cardiac function assessment by feature tracking echocardiography in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Journal of Small Animal Practice**, v. 56, n. 6, p. 383-392, 2015.

MARTÍNEZ, N. I. et al. Evaluation of pressor sensitivity to norepinephrine infusion in dogs with iatrogenic hyperadrenocorticism: pressor sensitivity in dogs with hyperadrenocorticism. **Research in Veterinary Science**, Virginia, v. 78, n. 1, p. 25-31, 2005.

MARWICK, T. H. Measurement of *strain* and *strain rate* by echocardiography: ready for prime time? **Journal of the American College of Cardiology**, San Diego, v. 47, n. 4, p. 1313-1327, 2006.

MISBACH, C. et al. Ecocardiographic and tissue Doppler Imaging Alterations Associated with Spontaneous Canine Systemic Hypertension. **Journal Veterinary Internal Medicine**, Maisons-Alfort, v. 25, n. 5, p.1025-1035, 2011.

MIZUGUCHI, Y. et al. Concentric left ventricular hypertrophy brings deterioration of systolic longitudinal, circumferential and radial myocardial deformation in hypertensive patients with preserved left ventricular pump function. **Journal of Cardiology**, Japan, v. 55, p.23-33, 2009.

MONDILLO, S. et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. **Journal of the American College of Cardiology**, San Diego, v. 30, n. 1, p. 71-83, 2011.

MUISEAN, M. L. et al. Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome. **Journal American College Cardiology**, New York, v. 41, n. 12, p. 2275-2279, 2003.

NAKAJIMA, T.; MATSUZAWA, Y. Cardiac function in obesity. In: INTERNATIONAL CONGRESS ON OBESITY, 6., London, 1990. **Proceedings...** 1990. p. 391-394.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Manual de medicina interna de pequenos animais**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Saunders, 2006. p. 34-47.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Manual de medicina interna de pequenos animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Saunders, 2010. p. 812-831.

NOTTIN, S. et al. Alteration in left ventricular normal and shear strains evaluated by 2-D strain echocardiography in the athlete's heart. **The Journal of Physiology**, Oxford, v. 586, n. 19, p. 29-34, 2008.

ORTEGA, T. et al. Plasma aldosterone concentrations in dogs. Before and after o'p'-DDD therapy for pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 9, n. 3, p. 182. 1995. Trabalho apresentado no 13th Annual ACVIM Forum, 1995.

OUI, H. et al. Tissue Doppler an strain imaging of left ventricle in Beagle dogs with iatrogenic hypercortisolism. **Journal Veterinary Science**, Seoul, v. 16, n. 3, p. 357-365, 2015.

PACE, S. L. et al. Assessment of coagulation and potential biochemical markers for hypercoagulability in canine hyperadrenocorticism. **Journal Veterinary Internal Medicine**, Georgia, v. 27, n. 5, p. 1113-1120, 2013.

PASCUAL, M. et al. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. **Heart**, v. 89, p. 1152-1156, 2003.

PEREIRA, A. M. et al. Cardiac dysfunction is reversed upon successful treatment of Cushing's syndrome. **European Journal Endocrinology**, Oslo, v. 162, n. 2, p. 331-340, 2010.

PEREIRA NETO, B. P. G. **Efeito da Correção da obesidade sobre os parâmetros cardiorrespiratórios em cães**. 133 f. 2009. Tese (Doutorado em ciências) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2009.

PERK, G.; TUNICK, P. A.; KRONZON, I. Non-Doppler two-dimensional *strain* imaging by echocardiography-from technical considerations to clinical applications. **Journal of the American Society of Echocardiography**, Morrisville, v. 20, n. 3, p. 234-243, 2007.

RADOMSKI, M. W.; PALMER, R. M.; MONCADA, S. Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. **Proceedings National Academy Sciences United States America**, Washington, v. 87, n. 24, p. 1043-1047, 1990.

REUSCH, C. E.; SCHELLENBERG, S.; WENGER, M. Endocrine hypertension in small animals. **Veterinary Clinics North America. Small animal practice**, Philadelphia, v. 40, n. 2, p 335-352, 2010.

ROCHA, I. E. H. M. et al. Avaliação ecocardiográfica em obesos graves assintomáticos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, n. 1, p. 52-58, 2007.

RODRÍGUEZ PIÑEIRO, M. I. et al. Accuracy of an adrenocorticotrophic hormone (ACTH) immunoluminometric assay for differentiating ACTH-dependent from ACTH-independent hyperadrenocorticism in dogs. **Journal Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 23, v. 4, p. 850-855, 2009.

SAITO, K. et al. Comprehensive evaluation of left ventricular strain using speckle tracking echocardiography in normal adults: comparison of three-dimensional and two-dimensional approaches. **Journal of the American Society of Echocardiography**, Morrisville, v. 22, n. 9, p. 1025-1030, 2009.

SILVA, C. E. S. Novas técnicas ecocardiográficas: “tissue tracking, strain rate, strain, tissue synchronization” e “speckle tracking”. In_____. **Ecocardiografia: princípios e aplicações clínicas**. Rio de Janeiro: Revinter, 2007. p. 155-166.

SMITH, D. N. et al. Left ventricular function quantified by myocardial strain imaging in small-breed dogs with chronic mitral regurgitation. **Journal Veterinary Cardiology**, Bern, v. 14, n. 1, p. 231-242, 2012.

SUZUKI, R. et al. Effect of age on myocardial function assessed by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy beagle dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, Tokyo, v. 15, p. 243-252, 2013.

TESHIMA, K. et al. Assessment of left ventricular function using pulsed tissue Doppler imaging in healthy dogs and dogs with spontaneous mitral regurgitation. **Journal Veterinary Medicine Science**, Seoul, v. 67, n. 12, p. 1207-1215, 2005.

THOMAS, W. P. et al. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology, American College of Veterinary Internal Medicine. **Journal Internal Veterinary Medicine**, Philadelphia, v. 7, n. 4, p. 247-52, 1993.

URHEIM, S. et al. Validation of a new method to quantify regional myocardial function: myocardial strain by Doppler echocardiography. **Circulation**, Dallas, v. 102, n. 10, p. 1158-1164, 2000.

YIU, K. H. et al. Increased myocardial fibrosis and left ventricular dysfunction in cushing's syndrome. **European Journal Endocrinology**, v. 166, v. 1, p. 24-34, 2012.

APÊNDICE A - Características laboratoriais dos 16 cães com HAC

HAC	Colesterol (mg/dl)	Triglicérides (mg/dl)	ALT (U.I./L)	FA (U.I./L)	Glicose (mg/dl)	Densidade urinária	Plaquetas mil/mm³
1	294	935,7	48	367	73,8	1016	367
2	210	430	158	716	75,9	1020	377
3	241,3	102,7	36	317	---	1038	172,3
4	326	53	31	259	88	1022	200
5	832	137	384	12440	102	1010	---
6	278	109	101	1899	95	---	657
7	355	403	254	1753	93	1023	412
8	348,1	65	460,9	315,1	100,2	1005	---
9	445	239	74	155	91	1026	870
10	304	157	59	193	81	1040	414
11	439	266	252	1669	119	1020	546
12	246	135	45	74	---	1025	378
13	339	895	90	207	129	1010	340
14	269,7	124,39	95,05	1084,17	81,7	1038	381
15	297	255	207	1857	110	1034	452
16	273	478	151	812	73	1024	706
Média	343,57	231,04	152,87	1507,33	82,04	959,44	392,02
DP	145,42	256,65	128,45	2990,79	16,99	10,70	190,26
VR	100-270	100-200	7,0-92	10-160	80-110	1,025-1,045	200-500

DP= desvio padrão, VR= valor de referência

APÊNDICE B - Características laboratoriais nos cães do grupo controle

CONTROLE	Sexo	Colesterol (mg/dl)	Triglicérides (mg/dl)	ALT (U.I./L)	FA (U.I./L)	Glicose (mg/dl)	Plaquetas mil/mm³
1	F	143	108	29	71	89	204
2	M	201	99	27	74	66	401
3	F	156	48	51	60	84	318
4	M	90	0	68	79	80	350
5	M	136	88	82	76	90	300
6	M	141	48	57	55	67	266
7	F	94	50	36	66	61	379
8	M	92	173	41	79	90	362
9	M	71	40	36	60	45	395
10	M	121	71	35	77	85	260
Média		124,5	72,5	46,2	69,7	75,7	323,5
DP		38,93	47,52	18,01	8,84	15,23	65,47
VR	100-270	100-200	7,0-92	10-160	80-110	1,025-1,045	200-500

DP= desvio padrão, VR: valor de referência.

APÊNDICE C - Variáveis demográficas, hematológicas e pressão arterial sistólica avaliadas de cães saudáveis (grupo controle) e de cães com hiperadrenocorticismo (HAC) sem ou com hipertensão arterial sistêmica (HAS)

Variável	Grupo Controle	Grupo HAC sem HAS	Valor de P
Idade	6,10 ± 3,14	11,18 ± 3,05	<0,0001
Peso (anos)	5,58 ± 1,37	7,45 ± 2,46	0,02
Colesterol	128,5 (91,5 – 146,25)	300,5 (270,5 – 353,37)	0,001
Triglicerídeos	68,5 (48 – 101,25)	198 (112,84 – 423,25)	<0,0001
ALT	38,5 (33,5 – 59,75)	98,02 (50,75 – 240,75)	0,003
FA	72,5 (60 – 77,5)	541 (220 – 1732)	<0,0001
Glicose	75,7 ± 15,23	93,75 ± 16,98	0,014
Plaquetas (10³)	323 ± 65	448 ± 190	0,037
PAS	130 (117 – 142)	150 (150 – 180)	<0,0001

Legenda: FA, fosfatase alcalina; PAS, pressão arterial sistólica. Medianas (P₂₅-P₇₅); Medianas seguidas por letras distintas, na mesma linha, diferem teste de Mann-Whitney (P<0,05). Média ± desvio padrão; Médias seguidas por letras distintas, na mesma linha, diferem pelo teste T de Student (P<0,05).

APÊNDICE D - Dados hormonais e ultrassonográficos dos animais com HAC

HAC	Teste + ACTH		Teste supressão com dexta		Ultrassom adrenais (comp x diâmetro PC)	
	Cortisol basal µg/dl	Pós ACTH µg/dl	Cortisol basal µg/dl	Pós dexta µg/dl	AD (cm)	AE (cm)
1	4,22	15,73	4,99	1,43	1,7 x 0,6	1,6 x 0,52
2	3,66	21,08	x	x	1,97 x 0,57	2,55 x 0,77
3	x	x	8,21	3,49	1,71 x 0,62	2,04 x 0,64
4	2,83	18,06	5,54	2,65	1,46 x 0,64	1,89 x 0,58
5	7,58	36,91	x	x	2,1 x 0,74	2,3 x 0,83
6	0,73	6,18	6,26	4,42	2,0 x 0,59	2,24 x 0,57
7	5,74	27,25	x	x	1,69 x 0,51	1,79 x 0,62
8	x	x	5,03	2,68	2,29 x 0,58	2,22 x 0,73
9	9,84	70,21	x	x	1,8 x 0,6	2,0 x 0,74
10	5,54	44,07	x	x	2,23 x 0,63	1,81 x 0,65
11	5,45	52,68	x	x	2,2 x 0,8	2,0 x 0,95
12	7,42	23,6	x	x	1,63 x 0,61	1,86 x 0,66
13	9,11	27,6	x	x	2,0 x 0,52	1,61 x 0,58
14	8,95	35,08	7,36	3,04	2,11 x 0,62	2,25 x 0,65
15	5,59	17,65	9,97	3,08	2,4 x 0,9	2,2 x 0,95
16	4,12	26	x	x	1,63 x 0,49	1,65 x 0,52
Média	5,048	26,381	2,96	1,299		
DP	2,596	16,683	1,854	0,908		
VR	1,0-4,6	5,0-17	1,0-4,6	<0,9	<0,54	<0,54

PC= polo caudal, AD= adrenal direita, AE = adrenal esquerda, DP = desvio padrão, VR= valor de referência