

TERAPIAS HIPOLIPEMIANTES EM CÃES COM DISLIPIDEMIA SECUNDÁRIA

PÉTER DE LIMA WACHHOLZ¹; EDUARDA SANTOS BIERHALS²; CAMILA MOURA DE LIMA; SÉRGIO JORGE; MARCIA DE OLIVEIRA NOBRE²; MARIANA CRISTINA HOEPFNER RONDELLI³

¹Universidade Federal de Pelotas – peterlwachholz@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – dudabierhals@hotmail.com

³Nome da Instituição do Orientador – marianarondelli@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

As desordens de metabolismo lipídico são frequentes em cães, consiste no aumento sérico de colesterol e ou triglicerídeos (XENOULIS, 2017). A regulação metabólica de lipídios reflete o equilíbrio entre a taxa de produção e de utilização lipídica. Os órgãos e tecidos que mais participam da homeostase lipídica são o fígado, intestino e tecido adiposo, sendo as lipoproteínas as moléculas encarregadas de transportar os lipídios pelo sistema circulatório. As hiperlipidemias podem ser primárias ou secundárias a doenças, principalmente endocrinopatias e hepatopatias. Em cães, as principais alterações decorrentes das dislipidemias são êmese, diarreia, dor abdominal, resistência insulínica e predisposição à pancreatites (CATAZONI, 2015; NELSON e MAGGIORE, 2020).

A abordagem das dislipidemias, deve ter como base a identificação e correção da causa, se possível. A dieta constitui o pilar fundamental do tratamento, utilizando-se menos de 20% de gordura em energia metabolizável. Medicamentos hipolipemiantes são indicados para valores séricos muito elevados de colesterol e/ou triglicerídeos, casos de comorbidades associadas ou quando a dieta hipocalórica não foi suficiente para corrigir a dislipidemia. As medicações principalmente utilizadas são os derivados do ácido fíbrico (benzafibrato, fenofibrato) que diminuem as concentrações plasmáticas de triglicerídeos pela estimulação da enzima lipase lipoproteica (DE MARCO et al., 2017; XENOULIS e STEINER, 2010). Outro fármaco hipolipemiante é o ezetimiba, que atua na inibição da absorção de colesterol de origem dietética e a reabsorção da excreção biliar de colesterol. A utilização de ezetimiba em associação com outros fármacos hipolipemiantes é segura e age de forma complementar por diferentes mecanismos de ação, mas ainda com resultados iniciais em cães (BAYS, 2002; DAVIS JUNIOR et al., 2001). O objetivo deste trabalho é relatar três casos de cães que apresentavam dislipidemia e foram tratados com ezetimiba associado a outras abordagens terapêuticas.

2. METODOLOGIA

Os prontuários de três cães que apresentavam dislipidemia, atendidos pelo Endocrinopq UFPEL, serviço especializado em endocrinologia do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal de Pelotas, foram avaliados.

Caso A: sem raça definida, fêmea, castrada, de 10 anos, peso 35kg, diagnosticada com diabetes mellitus (DM), foi atendida apresentando poliúria, polidipsia; recebia insulina NPH (0,7U/kg/BID) e alimento comercial para cães diabéticos. A suspeita de hipotireoidismo foi elencada neste caso.

Caso B: sem raça definida, fêmea, castrada, 9 anos, peso 29,5kg foi atendida apresentando obesidade, poliúria, polidipsia, polifagia, envelhecimento precoce, intolerância ao exercício. Recebia benzafibrato (2mg/kg SID), alimentação comercial de manutenção e esporadicamente recebia alimentação caseira (carne magra cozida). A suspeita neste caso era de hipercortisolismo.

Caso C: sem raça definida, fêmea, castrada, 14 anos, peso 20,9kg, diagnosticada com DM e possível hipercortisolismo, apresentava polidipsia e poliúria. Realizava tratamento com insulina NPH (0,7U/kg BID), trilostano (3,5mg/kg SID).

Os três pacientes apresentavam hiperlipidemia nos exames complementares e receberam indicações terapêuticas distintas. Para o caso A, a indicação foi de tratamento com ezetimiba (0,15mg/kg SID), associado a bezafibrato (5mg/kg BID), ácido ursodesoxicólico (15mg/kg SID) e alimento comercial com baixa gordura. Após 2 meses de tratamento a paciente foi diagnosticada com hipotireoidismo e a suplementação com levotiroxina foi iniciada (20 mcg/kg VO SID). No caso B, foram prescritos bezafibrato (5mg/kg BID) e ezetimiba (0,2mg/kg SID, posteriormente ajustado para BID). Após um mês de tratamento, a paciente manifestou hiperglicemia, glicosúria e foi diagnosticada com DM, quando terapia insulínica lente suína análoga a canina foi iniciada (0,25U/BID) e foi recomendada terapia dietética com alimento comercial para obesidade, contudo a paciente não aceitou e continuou alimentação com dieta comercial de manutenção e caseira. No caso C, houve indicação ezetimiba (0,25mg/kg BID) e ácido ursodesoxicólico (15mg/kg SID), ajuste da terapia insulínica e foi recomendada dieta comercial baixa em gordura, contudo a tutora forneceu dieta com restrição calórica do tipo light.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos três casos, a dislipidemia era secundária a endocrinopatias. Os principais achados nos casos descritos estão relacionados com aumento de colesterol e triglicérides séricos. No caso A, os valores de colesterol no primeiro atendimento (dia 0), 15 dias após o tratamento e 120 dias após o tratamento foram de 1341,97 mg/dL, 822,01 mg/dL e 218 mg/dL respectivamente. Os níveis de colesterol sérico do caso B no momento do atendimento (dia 0), 30 dias após o início do tratamento e 60 dias após o início do tratamento foram de 324,37 mg/dL, 293,91 mg/dL e 328,13 mg/dL respectivamente. No caso C, as concentrações séricas de colesterol no início do tratamento e após 30 dias do início do tratamento foram de 445,43 mg/dL e 205,75 mg/dL (Figura 1).

Com relação aos valores séricos dos triglicérides, no caso A, a paciente apresentava 1224,51 mg/dL no momento do atendimento inicial, 1531,77 mg/dL após 15 dias de tratamento e 85 mg/dL após 120 dias de tratamento. O caso B apresentava 1997,78 mg/dL no momento do primeiro atendimento, 1987,95 mg/dL após 30 dias de tratamento e 530,19 mg/dL após 60 dias de tratamento. No caso C, observou-se 969,03 mg/dL no momento do atendimento e 231,3 mg/dL após 30 dias de tratamento (Figura 2).

No caso A, a paciente era diagnosticada com DM e realizava terapia insulínica e dietética com alimento comercial para cães diabéticos. A associação de ezetimiba, bezafibrato e ácido ursodesoxicólico reduziram moderadamente os níveis de colesterol em 15 dias, entretanto houve aumento da concentração de triglicérides no mesmo período. Após dois meses, a paciente foi diagnosticada com hipotireoidismo e iniciou a suplementação de levotiroxina. A hiperlipidemia nos cães hipotireoideos ocorre porque insuficiência de hormônios tireoidianos há maior prejuízo na degradação lipídica do que na sua síntese (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). A maior resposta do colesterol do que dos triglicérides ao tratamento pode estar relacionada com o mecanismo de ação de cada medicação, uma vez que o ezetimiba e o ácido ursodesoxicólico agem principalmente na absorção e na diminuição da síntese de colesterol, enquanto o

bezafibrato age estimulando a lipase lipoproteica que poderia estar inibida pela redução de insulina endógena (ANDRADE, 2017; BAYS, 2002; DE MARCO et al., 2017; PÖPPL e ELIZEIRE, 2015).

No caso B, a paciente não apresentou melhora após um mês de tratamento

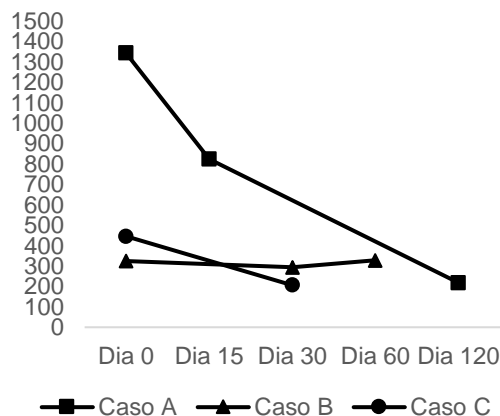


Figura 1. Efeito dos tratamentos no nível de colesterol sérico ao longo do tempo.

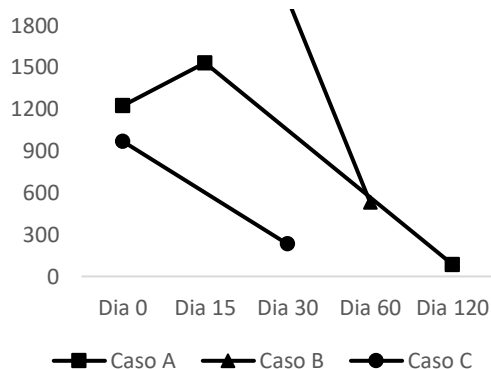


Figura 2. Efeito dos tratamentos nos níveis de triglicérides séricos ao longo do tempo.

caso A ou que recebem dieta com teor moderado de gordura, como no caso C, embora a indicação, neste caso, tenha sido de alimento para obesidade e não do tipo light. Ainda assim, houve boa resposta ao tratamento com ezetimiba e ácido ursodesoxicólico.

Tabela 1. Doses diárias das medicações utilizadas em cada caso e cálculo de medidas centrais e de dispersão das doses utilizadas

	Ezetimiba (mg/kg)	Bezafibrato (mg/kg)	Ácido ursodesoxicólico (mg/kg)
Caso A	0,15	5,69	12,82
Caso B	0,46	8,73	N/A
Caso C	0,46	N/A	13,88
Média	0,36	7,21	13,35
Desvio Padrão	0,18	2,15	0,75
C.V. (%)	50,18	29,81	5,61

N/A, não se aplica. C.V., coeficiente de variação

Ao final das avaliações somente o caso A apresentou valores séricos de colesterol e triglicérides considerados normais para a espécie; no caso B embora ainda apresentasse hiperlipidemia, houve melhora expressiva na redução de triglicérides, enquanto no caso C, a paciente ainda apresentava leve

de ezetimiba na dose de 0,2mg/kg/SID associado com bezafibrato 8,7mg/kg/SID, e após aumento na frequência de ezetimiba para duas vezes ao dia, diagnóstico de DM e início da terapia insulínica, a paciente apresentou redução dos níveis de triglicérides 60 dias após o primeiro atendimento. Os pacientes diabéticos podem apresentar aumento nas concentrações de triglicérides, colesterol e ácidos graxos livres pela redução da atividade da lipase lipoprotéica (PÖPPL; ELIZEIRE, 2015). Portanto, a suplementação de insulina associada com o uso de ezetimiba e bezafibrato, reduziu os níveis séricos de triglicérides, contudo, a colesterolemia se manteve em concentrações próximas às do primeiro atendimento ao longo do tratamento. Embora haja recomendação do uso de dieta baixa em gordura para o controle da dislipidemia a paciente não aceitou a troca de alimentação e ainda assim foi possível o controle da hipertrigliceridemia.

O uso de fármacos hipolipemiantes é indicada em pacientes que não aceitam dietas com baixo teor de gordura como no

hipertrigliceridemia. Isto ocorre pelo tempo de avaliação do tratamento até o momento deste relato (de 120 dias no caso A, 60 dias do caso B e de 30 dias no C). Nos três casos houve melhora das variáveis estudadas com os tratamentos propostos. Na Tabela 1 estão dispostas as doses farmacológicas utilizadas em cada caso, e observa-se que o ezetimiba foi a medicação que apresentou maior variação na dosagem em comparação com as outras.

Este trabalho apresenta algumas limitações, como ser um estudo retrospectivo com poucos casos relatados, as avaliações séricas de colesterol e triglicérides não foram mensuradas no mesmo período após o uso das terapias e tampouco houve padronização das doses de ezetimiba e bezafibrato. Entretanto, é possível considerar que pacientes diabéticos podem apresentar menor resposta ao uso de bezafibrato para redução de triglicérides pelo seu mecanismo de ação, com isso, mais estudos devem ser desenvolvidos nesta área.

4. CONCLUSÕES

Nos relatos descritos, concluímos que a abordagem multimodal dos cães, além do tratamento de causa base, foi eficaz na redução de colesterol e triglicérides séricos. Mais estudos devem ser desenvolvidos nesta área para compreender melhor os efeitos dos diferentes fármacos em pacientes endocrinopatas, principalmente com relação ao fármaco ezetimiba, recentemente utilizado na medicina de cães.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária: consulta rápida**. Rio de Janeiro: ROCA, 2017.

BAYS, H. Ezetimibe. Expert opinion on investigational drugs, v.11, n.11, 2002.

CATANOZI, S. Dislipidemias. In: JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015.

DAVIS JUNIOR, H. R.; PULA, K. K.; ALTON, K. B.; BURRIER, R. E. e WATKINS, R. W. The synergistic hypocholesterolemic activity of potent cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in combination with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in dogs. **Metabolism**, v.50, n.10, 2001.

DE MARCO, V.; NORONHA, K. S. M.; CASADO, T. C.; NAKANDAKARE, E. R.; FLORIO, J. C.; SANTOS, E. Z. e GILOR, C. Therapy of canine hyperlipidemia with benazafibrate. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 2017.

NELSON, W. R. e MAGGIORE, A. D. Endocrine Disorders. In: NELSON, R. W. e COUTO, C. G. **Small animal internal medicine**. 6 ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2020.

PÖPPL, A. G.; ELIZEIRE, M. B. Diabetes Mellitus em Cães. In: . In: JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015, p5254-5254.

SCOTT-MONCRIEFF. Hypothyroidism. In: FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W.; REUSH, C.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C.; BEHREND, E. **Canine and Feline Endocrinology**. 4 ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2015, p77-212.

XENOULIS, P. G. Cholesterol, Triglycerides. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; CÔTÉ, E. **Textbook of Veterinary Internal Medicine: diseases of the dog and the cat**. 8va edição. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2017, p.781-786.

XENOULIS, P. G. e STEINER, J. M. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. **The Veterinary Journal**, 2010.