

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA TERAPIA COM PREDNISONA EM CÃES COM DERMATOPATIA

EVALUATION OF THE EFFECTS OF PREDNISONE THERAPY IN DOGS WITH DERMATOPATHY

J. S. THO¹, F. G. ROMÃO², B. F. M. ALMEIDA³, B. P. FLORIANO³

RESUMO

As afecções de pele possuem grande importância na clínica de pequenos animais, correspondendo a um grande percentual dos casos atendidos na rotina clínica. As dermatopatias mais frequentes são dermatite alérgica à picada de ectoparasita, neoplasias cutâneas, piodermite bacteriana, seborréia, dermatites alérgicas, dermatites parasitárias e dermatoses imunomediadas. Entretanto, as dermatites alérgicas são as mais comumente tratadas com corticosteroides. O objetivo do trabalho foi verificar os efeitos colaterais pelo método de avaliação clínica e laboratorial em cães com dermatopatias tratados com prednisona em dose anti-inflamatória. Para isso, foram utilizados 11 cães que apresentassem alguma dermatopatia alérgica. Todos esses foram submetidos à terapia com prednisona durante 20 dias, nas doses de 0,25 mg/kg/BID/5 dias, 0,25 mg/kg/Sid/5 dias e 0,25 mg/kg/EDA/10 dias. Exames laboratoriais (hemograma, bioquímicos da função renal, função e lesão hepática, glicemia, colesterol, triglicérides, urinálise, UPC e pressão arterial sistêmica) foram realizados em dois momentos (antes e após o tratamento). Após análise dos resultados não foram observadas diferenças estatísticas relacionadas à utilização do corticoide entre os dois momentos estudados. Conclui-se que a ausência de efeitos adversos sugere que a dose e o tempo de tratamento de prednisolona são seguros, porém mais estudos com a utilização de prednisona em doses mais altas, com períodos maiores e com um maior número de animais, devem ser realizados a fim de demonstrar a relação da corticoidoterapia com efeitos colaterais.

PALAVRAS-CHAVE: Corticoidoterapia. Dermatopatias Alérgicas. Dose-Dependente. Efeitos Colaterais. Glicocorticoides.

SUMMARY

The skin affections are of great importance in the small animal clinic, corresponding to a large percentage of the cases attended in the clinical routine. The most frequent dermatopathies are allergic dermatitis to ectoparasite bite, cutaneous neoplasm, bacterial pyoderma, seborrhea, allergic dermatitis, parasitic dermatitis and immune mediated dermatoses. However, allergic dermatitis is the most commonly treated with corticosteroids. The objective of the study was to verify the presence of side effects evaluated by the clinical and laboratory evaluation method in dogs with dermatopathies treated with prednisone in an anti-inflammatory dose. For this, 11 dogs were used that had some allergic dermatopathy. All of these patients underwent prednisone therapy for 20 days at doses of 0,25 mg/kg/BID/5 dias, 0,25 mg/kg/Sid/5 dias e 0,25 mg/kg/EDA/10 dias. Laboratory tests (hemogram, biochemicals of renal function, liver function and lesion, glucose, cholesterol, triglycerides, urinalysis, UPC and systemic arterial pressure) were done at two moments (before and after treatment). After analyzing the results, no statistical changes related to the use of corticosteroids were observed between the two moments studied. Therefore, it is concluded that the absence of alterations may suggest that the dose and the time of treatment were safe, but studies with the use of prednisone at higher doses, with longer periods and with a greater number of animals, should be performed in order to demonstrate the relationship of corticoid therapy with side effects.

KEY-WORDS: Corticoid therapy. Allergic Dermatopathies. Dose-Dependent. Side effects. Glicocorticoids.

¹ Centro Universitário de Ourinhos (UNIFIO) - Rodovia BR153 km 339 + 400m, Bairro Água do Cateto, Ourinhos-SP, Brasil. Autor correspondente: jacquelinestho@gmail.com

² Universidade Estadual Paulista (UNESP) – Campus Botucatu-SP, Brasil.

³ Universidade Estadual Paulista (UNESP) – Campus Araçatuba-SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A corticoidoterapia baseia-se no uso de corticosteroides, que são hormônios sintetizados pelo córtex da adrenal e são potentes agentes anti-inflamatórios e imunossupressores sobre quase todos os sistemas orgânicos. Eles são classificados em mineralocorticoides quando possuem potência relativa de retenção de sódio, e em glicocorticoides quando possuem efeitos sobre o metabolismo de carboidratos (deposição hepática de glicogênio e gliconeogênese) e efeitos anti-inflamatórios (LARSEN et al, 2003). Também são classificados de acordo com a duração de seus efeitos em ação curta, intermediária e longa (ANTI et al. 2008).

Os glicocorticoides podem atuar por meio de dois mecanismos de ação, conhecidos como transativação e transrepressão. Pode-se dizer que os efeitos desejados anti-inflamatórios e imunossupressores dos glicocorticoides ocorrem pelo mecanismo de transativação e os efeitos adversos estão relacionados com o mecanismo de transrepressão (SONG et al. 2005).

São inúmeros os efeitos farmacológicos dos glicocorticoides, podendo ser utilizados na terapia de reposição hormonal, terapias de imunossupressão, terapia antialérgica e antiinflamatória. Nos tratamentos antineoplásicos, os glicocorticóides também têm sido muito utilizados, principalmente associados a outros medicamentos (RANG et al. 2003).

Os corticosteroides são bastante utilizados na medicina veterinária em doenças alérgicas e dermatológicas, principalmente pela sua ação anti-inflamatória (BOOTHE, 2003).

As dermatopatias mais comumente tratadas com corticosteroides são urticária, dermatite alérgica de contato, doença alérgica à saliva de pulgas e ectoparasitas (DASPE), atopia, e hipersensibilidade alimentar (NAYAK; ACHARJYA, 2008).

Apesar dos seus benefícios, o uso da prednisona pode provocar uma série de efeitos colaterais (SCHERK; CENTER, 2005). Segundo Jericó e Andrade (2008), quando a terapia com glicocorticoides estende-se por meses ou anos, ou a administração do medicamento é dada em doses, a incidência do aparecimento de efeitos colaterais aumenta. Portanto, para a utilização da corticoidoterapia deve-se considerar todos os riscos e benefícios para cada paciente em particular (JERICÓ; ANDRADE, 2008).

Os principais efeitos colaterais do uso de glicocorticoides incluem poliúria, polidipsia, polifagia, hipertensão arterial, hiperglicemia, trombocitose, glicosúria, entre outros (JERICÓ; ANDRADE, 2008).

MATERIAL E MÉTODOS

Esse trabalho foi aprovado pelo comitê de ética em experimentação animal das Faculdades Integradas de Ourinhos referente ao processo nº2016/020.

Foram utilizados 11 animais da espécie canina com faixa etária de seis meses a seis anos, atendidos na rotina do serviço de Dermatologia do Hospital

Veterinário “Roque Quagliato”. Como critério de inclusão, os animais utilizados deveriam possuir alguma dermatopatia alérgica que necessitasse de terapia com glicocorticoides na dose anti-inflamatória e antipruriginosa (0,5mg/kg/SID). Foram excluídos animais endocrinopatas ou que haviam sido submetidos à corticoidoterapia nos últimos 90 dias.

Todos os cães foram submetidos à terapia com prednisona nas doses de 0,25mg/kg/BID durante os cinco primeiros dias, 0,25mg/kg/SID nos cinco dias subsequentes, e 0,25mg/kg/em dias alternados nos 10 dias seguintes, essa última totalizando cinco administrações. Ao todo foram 20 dias de tratamento.

Foram realizados no dia 0 (M0) e no dia 20 (M1) de tratamento de cada paciente os seguintes exames: hemograma, função renal (ureia e creatinina), função e lesão hepática (albumina, alanina aminotransaminase (ALT), fosfatase alcalina (FA) e gama glutamil-transferase (GGT), colesterol total, triglicérides), proteína total, glicemia, urinálise, proteína creatina urinária (UPC) e pressão arterial sistêmica.

As coletas de sangue foram realizadas com animal em jejum de 8 a 12 horas por venopunção jugular. O sangue foi depositado em tubos com e sem ácido etilendiamino tetra-acético (EDTA). Durante a coleta de sangue, foi utilizada uma gota de sangue total de cada cão para mensuração da glicemia, efetuada por glicosímetro (Glicosímetro da marca Accu-ChekPerfoma®).

A coleta da urina foi realizada por cistocentese guiada por ultrassom em fêmeas, no caso dos machos, a coleta de urina foi realizada por cateterismo. Para análise das urinas, foram utilizadas fitas reagentes (Uriquest Plus. Labtest Diagnóstica S/A, Lagoa Santa-MG).

A pressão arterial sistêmica foi verificada pelo método Doppler (Doppler Vascular Caneta Veterinário Medmega DV 610) em membro anterior esquerdo, mantendo o animal contido fisicamente em decúbito lateral direito.

No laboratório, as amostras de sangue armazenadas em tubos sem anticoagulante foram centrifugadas (Centrífuga CELM Combate®, LS3 Plus, Barueri – SP) por dez minutos para obtenção do soro; após, foram realizadas mensurações séricas dos níveis de triglicérides, colesterol total, ALT, GGT, FA, proteína total, albumina, ureia e creatinina.

Para determinação da UPC, após a obtenção da urina, uma alíquota de cinco mililitros foi separada para realizar as determinações da proteína e da creatinina. Essa alíquota foi centrifugada a 3000 rotações por minutos durante cinco minutos e o sobrenadante depositado em tubos tipo eppendorf e congelados para posterior análise. Foram utilizados reagentes comerciais (Labtest® - Labtest Diagnóstica S/A, Lagoa Santa-MG) em fotolorímetro semiautomático (Analisador bioquímico semi-automático **Bioplus BIO-2000**) seguindo-se a metodologia recomendada pelo fabricante.

A determinação de hemácias, hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio (VCM),

concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos (RDW), plaquetas e leucócitos foram obtidas em contador automatizado de células (Analisador hematológico ABX Horiba®). Também foi realizada a contagem diferencial de leucócitos, estimativa do número de plaquetas e observação da morfologia celular pelo esfregaço sanguíneo.

Para a determinação de hematócrito e mensuração de proteínas totais pelo plasma, realizou-se também a confecção de um capilar, onde o mesmo foi centrifugado em centrífuga de micro hematócrito (Centrífuga de micro hematócrito Benfer®).

Todas as variáveis foram inicialmente submetidas ao teste Shapiro-Wilk. Variáveis com distribuição normal foram comparadas entre grupos por meio de teste pareado sendo apresentadas como média \pm desvio padrão, enquanto as variáveis que não apresentaram distribuição normal foram comparadas por meio de teste de Wilcoxon e foram apresentadas como mediana (mínimo-máximo). Estatística significativa foi considerada quando *p* foi menor a 0,05.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em relação ao efeito antipruriginoso do corticoide, o protocolo terapêutico mostrou-se eficiente na redução do prurido e na redução da inflamação das lesões logo na primeira semana de administração da medicação.

Após o período de tratamento observou-se diminuição nos valores de pressão arterial sistólica, podendo estar relacionado com a habituação do animal ao ambiente no segundo momento de aferição. Os valores de glicemia mantiveram-se sem diferença estatística (Tabela 1).

Em relação ao exame hematológico, observou-se que não houve diferença estatística entre os dois momentos avaliados (M0 e M1) (Tabela 2).

Apesar de estudos relacionarem o hipercortisolismo à trombocitose (KASTELAN et al. 2009), no presente estudo não foi encontrada diferença significativa na contagem de plaquetas ao final do tratamento com a prednisona. Tal fato também foi observado em estudo por Klose et al. (2011), onde não se notou diferença nas tendências de coagulação entre cães com hiperadrenocorticismo (HAC) antes do tratamento, cães com HAC durante o tratamento e cães sem HAC.

Não houve alterações significativas entre os parâmetros bioquímicos da função renal e hepática (Tabela 3) entre os dois momentos de avaliação, com exceção do aumento discreto de albumina, sem efeito relevante ao animal.

Aumento discreto de albumina, cerca de 1,3 vezes comparado ao grupo controle, também foi encontrado em estudo realizado com ratos tratados com dexametasona (1mg/kg de peso corpóreo/intraperitoneal) a partir de 72 horas de tratamento (SANTOS et al. 2007).

Em pacientes humanos com lúpus eritematoso sistêmico, a hipercolesterolemia (>200mg/dL) está relacionada à dose utilizada no tratamento com glicocorticoide, sendo que alterações significativas foram

observadas somente em doses de prednisona superiores a 10mg/kg/SID (MACGREGOR et al. 1992; LEONG et al. 1994). Já no presente estudo, a hipercolesterolemia em cães (>275mg/dL), não foi observada.

Em relação à análise de urina, não houve alterações significativas observadas entre os momentos, antes e após o tratamento com prednisona (Tabela 4). Na análise físico-química, a cor, aspecto e odor da urina, presença de leucócitos, nitrito, proteína, glicose, corpos cetônicos, urobilinogênio, bilirrubina e sangue oculto, mantiveram-se dentro da normalidade.

Segundo Larsenet al. (2003), os glicocorticoides podem causar hiperglicemia por aumentar tanto a gliconeogênese hepática, como a resposta hepática ao hormônio gliconeogênico (glucagon). Além disso, possuem efeito antagonista à ação da insulina, o que resulta em diminuição da captação de glicose no músculo e tecido gorduroso.

Pacientes humanos com fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus, aumento da idade, obesidade e diabetes mellitus gestacional anterior, possuem maior risco de desenvolver hiperglicemia durante a corticoidoterapia (HIRSCH; PAUW, 1997). No presente estudo, os animais utilizados não possuíam o perfil descrito acima, o que pode ter contribuído para a ausência de diferença estatística entre os momentos avaliados.

Um estudo populacional com mais de 11.000 pacientes humanos descobriu que o risco de hiperglicemia aumentou substancialmente com o aumento da dose diária de hidrocortisona. Dessa maneira, pode-se dizer que a magnitude do risco de hiperglicemia aumenta com o aumento da dose de glicocorticoides (GURWITZ et al.1994). No presente estudo, realizou-se a diminuição gradativa da dose inicialmente utilizada de corticoide, diminuindo assim o risco evidenciado pelo trabalho de GURWITZ et al.1994

Os efeitos adversos associados ao hipercortisolismo são dose-dependentes. Geralmente são mais evidentes em protocolos com doses imunossupressoras (2 a 4 mg/kg/SID) e menos frequentes em protocolos com doses anti-inflamatórias (0,5 a 1 mg/kg/SID), ou mesmo em pulsoterapia (0,5mg/kg a cada 72 horas) (MILLER et al. 2013).

No presente estudo, os animais também não apresentaram alterações laboratoriais significativas, o que foi corroborado por Kountz e Clark (1997), devido ao curto período de tratamento com corticoide sistêmico. Esse mesmo fato foi observado em estudo realizado (FINE et al. 2014) com nove cães saudáveis, que receberam uma dose alta de prednisona (2mg/kg/SID) por um curto período de tempo (7 dias). Tais animais tratados tiveram efeitos mínimos, sendo discreto o aumento dos níveis plasmáticos de glicose e proteína total.

Além disso, em um estudo para verificar a nefrotoxicidade da prednisona em oito felinos na dose de 5mg/kg/SID durante 14 dias, não foram observadas alterações em relação ao hemograma e os substratos ureia e creatinina (FONSECA et al. 2012).

Tabela 1- Avaliação da pressão arterial sistólica e da glicemia antes e após tratamento com prednisona em dose anti-inflamatória.

Variáveis	Valores normais (Meyer & Harvey, 2004)	M0	M1	P-valor
Pressão arterial sistólica (mmHg)	110 a 120mmHg (TILLEY, 2002)	120 ± 16	107 ± 10	0,0307
Glicemia (mg/dL)	70 a 110mg/dL	85 ± 8	85 ± 9	0,8895

Tabela 2- Parâmetros hematológicos antes e após tratamento com prednisona em dose anti-inflamatória.

Hemograma	Valores normais (Meyer & Harvey, 2004)	M0	M1	P-valor
Hemácias (x10 ¹² /L)	5,5-10,0	6,70 ± 0,86	6,85 ± 1,11	0,5645
Hemoglobina (g/dL)	12-18	15,9 ± 2,3	16,1 ± 2,4	0,6290
Volume globular (%)	37-55	47 ± 6	47 ± 7	0,9497
VCM (fL)	60-77	69,8 ± 2,4	68,1 ± 4,1	0,1668
CHCM (%)	32-36	33,9 ± 0,7	34,6 ± 1,0	0,0980
RDW (%)	12-15	14,9 ± 0,5	15,0 ± 0,7	0,4632
Leucócitos totais (x10 ⁹ /L)	6-17	9,6 ± 2,6	8,2 ± 2,6	0,1743
Segmentados(x10 ⁶ /L)	3000-11500	6087 ± 1913	5426 ± 2584	0,4605
Monócitos (x10 ⁶ /L)	150-1350	529 ± 236	366 ± 221	0,1070
Eosinófilos (x10 ⁶ /L)	100-1250	798 ± 352	481 ± 347	0,0616
Bastonetes (x10 ⁶ /L)	0-300	0 (0-160)	0 (0-84)	0,3750
Linfócitos (x10 ⁶ /L)	1000-4800	1692 (711-6251)	1310 (756-6365)	0,2754
Plaquetas (p\cp\1000x)	10-30	14 (7-30)	12 (7-22)	0,5020

Tabela 3- Parâmetros bioquímicos da função renal e função e lesão hepática antes e após tratamento com prednisona em dose anti-inflamatória.

Bioquímica sérica	Valores normais (Meyer & Harvey, 2004)	M0	M1	P-valor
Proteína total (g/dL)	6-8	7,5 ± 1,7	7,2 ± 1,4	0,5313
Triglicérides (mg/dL)	20-112	71,0 ± 31,3	77,6 ± 33,3	0,3384
Colesterol (mg/dL)	135-270	192,4 ± 58,5	202,9 ± 57,7	0,5641
Ureia (mg/dL)	21,4-59,92	39,2 ± 9,5	47,1 ± 17,2	0,1585
Creatinina (mg/dL)	0,5-1,5	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,2	0,5500
Globulina (g/dL)	2,7-4,4	4,26 ± 1,72	3,55 ± 1,69	0,1224
Albumina (g/dL)	2,60-3,3	3,45 (1,55-3,89)	3,85 (2,59-4,28)	0,0488
ALT (UI/L)	21-73	36 (20-104)	41 (26-125)	0,4258
FA (UI/L)	20-156	66 (16-149)	66 (33-182)	0,7852
GGT (UI/L)	1,2-6,4	7,6 (3,0-15,0)	7,6 (5,4-22,9)	0,1563

Tabela 4- Avaliação da função renal antes e após tratamento com prednisona em dose anti-inflamatória

Urinalise	Valores Normais (Meyer & Harvey, 2004)	M0	M1	P-valor
Densidade urinária	1015-1045	1,036 ± 0,018	1,044 ± 0,023	0,0965
pH da urina	5-6,5	6,5 ± 1,2	6,2 ± 0,7	0,5456
UPC	<0,5	0,11 (0,05-1,14)	0,15 (0,05-1,16)	0,4316

CONCLUSÕES

Conclui-se que o protocolo terapêutico utilizado no presente estudo mostrou-se eficaz no controle da inflamação e do prurido e que a ausência de efeitos colaterais observados entre os dois momentos do estudo podem sugerir que a dose utilizada e o tempo de tratamento de prednisona foram seguros. Porém, outros estudos avaliando doses mais altas em durações de tratamento maiores e com um maior número de animais devem ser realizados a fim de demonstrar os possíveis e prováveis efeitos deletérios da utilização de corticosteroides.

REFERÊNCIAS

- ANTI, S. M. A.; GIORGI R. D. N.; CHAHADE, W. H. *Anti-inflamatórios hormonais: glicocorticóides*. Einstein. 6(1): 159-165. 2008.
- BOOTHE, D. M. *Drogas analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias*. In: Adams HR. *Farmacologia e terapêutica em veterinária*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.p.361-375. 2003.
- FINE, D. M.; SELTING, K.; BACKUS, R. C.; ROSSI, N. F.; HARMON, M. W.; DURHAM Jr, H. E.; SPIER, A. W. Hemodynamic and biochemical alterations in dogs with lymphoma after induction of chemotherapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.28(3): 887–893. 2014.
- FONSECA, L. A.; TON, A.; COSTA, F. S.; ALVES, A.; GALAES, G.; GIRARDI, F. M. Nefrotoxicidade da prednisona em felinos. *Revista Ciência Animal Brasileira*. 13(3): 353-358. 2012.
- GINEL, P. J.; LUCENA,R.; FERNANDEZ, M. Duration of increased serum alkaline phosphatase activity in dogs receiving different glucocorticoid doses. *Research in Veterinary Science*.72(3):201-204. 2002.
- GURWITZ, J. H.; BOHN, R. L.; GLYNN, R. J.; MONANE, M.; MOGUN, H.; AVORN, J. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Archives Internal Medicine*.154(1): 97-101. 1994.
- HIRSCH, I. B.; PAAUW, D. S. Diabetes management in special situations. *Endocrinology Metabolism Clinics of North America*.26(3):631-645. 1997.
- JERICÓ, M. M.; ANDRADE, S. F. *Anti-inflamatórios*. In: AndradeSF. *Manual de terapêutica veterinária*. 3 ed. São Paulo: Roca, p.273-285. 2008.
- KASTELAN, D.; DUSEK, T.; KRALJEVIC, I.; POLASEK, O.; ILJEVIC, Z.; SOLAK, M.; SALEK, S. Z.; JELCIC, J.; AGANOVIC, I.; KORSIC, M. G. Hypercoagulability in Cushing's Syndrome: the role of specific haemostatic and fibrinolytic markers. *Endocrinol*. 36: 70-74. 2009.
- KLOSE, T. C.; CREEVY, K. E.; BRAINARD, B. M. Evaluation of coagulation status in dogs with naturally occurring canine hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Emergency Critical Care*.21(6): 625-632. 2011.
- KOUNTZ, D. S.; CLARK,C. L. Safely withdrawing patients from chronic glucocorticoid therapy. *American Family Physician*.55:521-525. 1997.
- LARSEN, P. R.; KRONENBERG, H. M.; MELMED, S.; POLONSKY, K. S. *Textbook of Endocrinology*.10 ed. Saunders, p.303-304. 2003.
- LEONG,K. H.; KOH,E. T.; FENG, P. H.; BOEY, M. L. Lipid profiles in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal Rheumatology*.21(7): 1264-1267. 1994.
- MACGREGOR, A. J.; DHILLON,V. B.; BINDER,A.; ISENBERG, D. A. Fasting lipids and anticardiolipin antibodies as risk factors for vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*.51:152–155. 1992.
- MEYER, D. J.; HARVEY, J. W. *Veterinary laboratory medicine: interpretation & diagnosis*. 2.ed. Philadelphia: Sauders, 2004. 351p.
- MILLER, W. H.; GRIFFIN,C. E.; CAMPBELL, K. L. *Dermatologic therapy*. In: Muller and Kirk's Small Animal Dermatology.7 ed. St. Louis: Elsevier Saunders, p.108-183. 2013.
- NAYAK, S.; ACHARJYA, B. Deflazacort versus other glucocorticoids: a comparison. *Indian Journal Dermatology*.53:167-170. 2008.
- RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. *Farmacologia*.5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.470-478. 2003.
- SANTOS, C. L.; RAFACHO, A.; BOSQUEIRO, J. R. Efeitos da administração de dexametasona in vivo sobre glicemia, insulinemia e substratos circulantes são dependentes do tempo de tratamento. *Bioscience Journal*.23(3):101-110. 2007.
- SCHERK, M. A.; CENTER, S. A. *Toxic, metabolic, infectious, and neoplastic liver diseases*. In: Ettinger S. J.,Feldman E. C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6 ed. Elsevier Saunders, p.1464-1478. 2005.
- SONG, I. H.; GOLD, R.; STRAUB, R. H. New Glucocorticoids on the horizon: repress, don't active! *The Journal Rheumatol*. 2005; 32(6):1199-207.
- TILLEY, L. P.; GOODWIN, J. K. *Manual of canine and feline cardiology*. 3.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2002. p.337-344.