



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS CURITIBANOS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Kelli Valmórbida Cendron

**ABORDAGEM CLÍNICA DO HIPOADRENOCORTICISMO EM CÃO:
RELATO DE CASO**

Curitibanos

2024

Kelli Valmórbida Cendron

**ABORDAGEM CLÍNICA DO HIPOADRENOCORTICISMO EM CÃO: RELATO DE
CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Medicina Veterinária do Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária

Orientador(a): Prof.(a) Dr.(a) Sandra Arenhart

Curitibanos

2024

Cendron, Kelli Valmórbida

Abordagem clínica do hipoadrenocorticismismo em cão :
relato de caso / Kelli Valmórbida Cendron ; orientadora,
Sandra Arenhart, 2024.

54 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Campus
Curitibanos, Graduação em Medicina Veterinária,
Curitibanos, 2024.

Inclui referências.

1. Medicina Veterinária. 2. Hipoadrenocorticismismo. 3.
Glândulas Adrenais. 4. Glicocorticóides. 5. Cães. I.
Arenhart, Sandra. II. Universidade Federal de Santa
Catarina. Graduação em Medicina Veterinária. III. Título.

Kelli Valmórbida Cendron

ABORDAGEM CLÍNICA DO HIPOADRENOCORTICISMO EM CÃO: RELATO DE CASO

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária e aprovado em sua forma final pelo Curso de Medicina Veterinária

Curitiba, 03 de julho de 2024.

Coordenação do Curso

Banca examinadora

Prof.(a) Dr^a Sandra Arenhart

Orientadora

Prof. Dr. Vitor Braga Rissi

Universidade Federal de Santa Catarina

M.V Léa Beatriz Vogel Oravec

Universidade Federal de Santa Catarina

Curitiba, 2024.

Dedico este trabalho a minha família, em especial aos meus pais, Mauri e Simone, e ao meu irmão, Marlon, por sempre me apoiarem e tornarem este sonho possível.

“O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada. Caminhando e
semeando, no fim, terás o que colher.”

(Cora Coralina)

RESUMO

O hipoadrenocorticismismo é uma afecção que acomete as glândulas adrenais. É incomum, mas pode acometer tanto cães como gatos. Ele pode ser caracterizado como primário, primário atípico ou secundário, mas sua classificação irá depender da etiologia da destruição substancial do tecido adrenocortical. Este trabalho teve por objetivo relatar o caso de um canino fêmea, de 4 anos de idade, sem raça definida, que foi atendida pelo Hospital Veterinário Universitário da Universidade Federal de Santa Maria (RS), durante o estágio curricular obrigatório. O canino possuía queixa de inapetência, êmese, fraqueza e apatia. Os exames laboratoriais evidenciaram anemia normocítica hipocrômica, eosinofilia, azotemia pré-renal e, em uma das avaliações, havia leucocitose. A partir da ultrassonografia observou-se adrenais com dimensões diminuídas bilateralmente. Na mensuração eletrolítica de sódio e potássio, percebeu-se hiponatremia e hipercalemia, com relação entre eles inferior ao limite. Através da correlação entre todos os achados, anamnese e histórico, chegou-se a suspeita clínica de hipoadrenocorticismismo, seguida da terapia com fluidoterapia e medicações de ação glicocorticóide e mineralocorticóide, sendo elas prednisona e fludrocortisona, respectivamente. O tratamento correto a partir da suspeita clínica foi fundamental para controlar a crise no animal, confirmar o diagnóstico e evitar complicações que são de comum ocorrência desta enfermidade.

Palavras-chave: hipoadrenocorticismismo; glândulas adrenais; glicocorticóides; cães.

ABSTRACT

Hypoadrenocorticism is a condition that affects the adrenal glands. It is uncommon, but can affect both dogs and cats. It can be characterized as primary, atypical primary or secondary, but its classification will depend on the etiology of the substantial destruction of the adrenocortical tissue. This work aimed to report the case of a 4-year-old female canine, of no defined breed, who was treated at the University Veterinary Hospital of the Federal University of Santa Maria (RS), during the mandatory curricular internship. The canine complained of inappetence, emesis, weakness and apathy. Laboratory tests showed hypochromic normocytic anemia, eosinophilia, pre-renal azotemia and, in one of the evaluations, there was leukocytosis. From the ultrasound, the adrenal glands were observed to have diminished dimensions bilaterally. In the electrolyte measurement of sodium and potassium, hyponatremia and hyperkalemia were noted, with a ratio between them below the limit. Through the correlation between all findings, anamnesis and history, a clinical suspicion of hypoadrenocorticism was reached, followed by therapy with fluid therapy and medications with glucocorticoid and mineralocorticoid action, namely prednisone and fludrocortisone, respectively. Correct treatment based on clinical suspicion was essential to control the crisis in the animal, confirm the diagnosis and avoid complications that are a common occurrence of this disease.

Keywords: Hypoadrenocorticism; Adrenal Glands; Glucocorticoids; Dogs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Localização topográfica das glândulas adrenais de um canino.....	16
Figura 2 – Estrutura geral e circulação de sangue na glândula adrenal.....	17
Figura 3 – Controle fisiológico de secreção do hormônio adrenocorticotrófico e de glicocorticóides.....	19
Figura 4 – Sistema renina-angiotensina-aldosterona na regulação da secreção de aldosterona pelo córtex adrenal.....	20
Figura 5 – Ultrassonografia abdominal evidenciando dimensões reduzidas das glândulas adrenais em paciente canino. A: Glândula adrenal direita e suas dimensões. B: Glândula adrenal esquerda e suas dimensões.....	42

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Diferenciação entre o Hipoadrenocorticismo Primário, Primário Atípico e Secundário.....	31
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resultado do hemograma realizado anteriormente ao atendimento no HVU.....	38
Tabela 2 – Resultado da bioquímica sérica realizada anteriormente ao atendimento no HVU.....	39
Tabela 3 – Resultado do hemograma realizado anteriormente ao atendimento no HVU.....	39
Tabela 4 – Resultado da bioquímica sérica realizada anteriormente ao atendimento no HVU.....	40
Tabela 5 – Resultado do hemograma realizado anteriormente ao atendimento no HVU.....	40
Tabela 6 – Resultado da bioquímica sérica realizada anteriormente ao atendimento no HVU.....	41
Tabela 7 – Resultado da bioquímica sérica realizado dois dias antes do primeiro atendimento no HVU.....	43
Tabela 8 – Resultado da avaliação dos eletrólitos realizado dois dias antes do primeiro atendimento no HVU.....	43
Tabela 9 – Resultado da bioquímica sérica realizado no dia do primeiro atendimento no HVU.....	43
Tabela 10 - Resultado da avaliação dos eletrólitos realizado no 15º dia após o primeiro atendimento no HVU.....	45
Tabela 11 - Resultado da avaliação dos eletrólitos realizado no 27º dia após o primeiro atendimento no HVU.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Por cento
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
ALT	Alanina Aminotransferase
BID	Duas Vezes ao Dia
Cl	Cloro
Cm	Centímetro
CRH	Hormônio Liberador de Corticotropina
DOCP	Pivalato de Desoxicorticosterona
ECG	Eletrocardiograma
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
FA	Fosfatase Alcalina
H	Hidrogênio
h	Hora
HpoAC	Hipoadrenocorticismo
HSS	Succinato Sódico de Hidrocortisona
HVU	Hospital Veterinário Universitário
K	Potássio
Kg	Quilograma
LEC	Líquido Extracelular
mEq/L	Miliequivalente por litro
mg	Miligramma
ml	Mililitros
Na	Sódio
nmol/L	Nanomol por litro
pg/mL	Picograma por mililitros
RIFI	Teste De Reação De Imunofluorescência Indireta
SID	Uma Vez ao Dia
SRA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TID	Três Vezes ao Dia
U	Unidade
UFMS	Universidade Federal de Santa Maria
µg/dL	Micrograma por decilitros

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1	ASPECTOS ANATÔMICOS E FISIOLÓGICOS DAS GLÂNDULAS ADRENAIS	15
2.1.1	Córtex Adrenal	17
2.1.2	Medula Adrenal	21
2.2	HIPOADRENOCORTICISMO	22
2.2.1	Etiopatogenia e Sinais Clínicos	22
2.2.2	Diagnóstico	27
2.2.2.1	<i>Hemograma</i>	27
2.2.2.2	<i>Perfil Bioquímico</i>	27
2.2.2.3	<i>Urinálise</i>	28
2.2.2.4	<i>Alterações Eletrocardiográficas</i>	29
2.2.2.5	<i>Exames de Imagem</i>	30
2.2.2.6	<i>Testes de Função Adrenal</i>	30
2.2.3	Tratamento e Prevenção	33
2.2.3.1	<i>Terapia Inicial Aguda</i>	33
2.2.3.2	<i>Terapia de Manutenção</i>	35
2.2.4	Prognóstico	37
3	RELATO DE CASO	37
4	DISCUSSÃO	46
5	CONCLUSÃO	51
	REFERÊNCIAS	52

1. INTRODUÇÃO

As glândulas adrenais foram descritas pela primeira vez em 1563 por Eustachius, que as chamou de *glandular renibus incumbentes*. Em 1627, Spielius as renomeou para *capsulae renales*, e em 1628, Riolan alterou o nome para *capsulae suprarenales*. Foi apenas em 1875 que passaram a ser chamadas de adrenais. Apesar de serem conhecidas desde o século 16, sua função permaneceu obscura até 1855, quando Thomas Addison descreveu uma síndrome em pacientes humanos associada à insuficiência adrenal. Essa condição, atualmente conhecida como doença de Addison ou hipoadrenocorticismismo, recebeu o nome em sua homenagem (Vargas, 2015). Addison havia descrito neste relato os sinais clínicos e os achados *post mortem* destes pacientes, e chamou as adrenais de “cápsulas suprarenais” (Reusch, 2005 *apud* Santana, 2009).

Em 1942, foi documentado o uso do acetato de desoxicorticosterona, um corticóide sintético utilizado para tratar o HpoAC, apesar de sua eficácia ser limitada. Em 1950, o cortisol foi identificado como um dos principais compostos sintetizados pelo córtex adrenal em humanos e cães (Reusch, 2005 *apud* Santana, 2009).

O hipoadrenocorticismismo espontâneo em cães foi relatado pela primeira vez em 1953. Contudo, avanços significativos na compreensão de sua patogênese, diagnóstico e tratamento ocorreram apenas a partir de 1980. Em contraste, a doença em gatos foi documentada apenas na década de 1980 e ainda necessita de muitos estudos adicionais (Vargas, 2015).

O HpoAC é uma afecção rara em cães e ainda mais incomum em gatos, considerada de difícil diagnóstico (Romão e Antunes, 2012). Possui sinais clínicos variáveis, em que o animal demonstra desde gastroenterite até sinais de fraqueza ou coma, devido a falta de glicocorticóides e mineralocorticóides (Romão e Antunes, 2012). O hipoadrenocorticismismo canino primário, conhecido como síndrome de Addison, ocorre quando há uma produção hormonal adrenocortical (incluindo glicocorticoides e mineralocorticoides) insuficiente para atender às necessidades fisiológicas do corpo. A prevalência dessa condição na população canina varia de 0,36% a 0,5%, e os sinais clínicos só se manifestam quando 85%, ou mais, das glândulas adrenais estão comprometidas (Romão e Antunes, 2012).

O hipoadrenocorticismismo pode ser classificado em primário (mais comum), primário atípico e secundário. Em cães, o hipoadrenocorticismismo geralmente resulta de uma destruição substancial do tecido adrenocortical de caráter imunomediado

(hipoadrenocorticismo primário), o que causa deficiência de glicocorticóides e mineralocorticóides na maioria dos casos (Greco, 2007; Klein e Peterson, 2010).

No que se refere ao hipoadrenocorticismo secundário, este resulta da produção inadequada de ACTH pela hipófise, levando a deficiência de glicocorticóides ou, menos frequente, mineralocorticóide, pode ser causado por terapia esteroidal crônica, ocorrência espontânea, iatrogênica, por descontinuação de medicações com atividade glicocorticóide ou menos comumente por tumores, trauma ou defeitos congênitos da glândula pituitária (Crivellenti e Borin-Crivellenti, 2023; Greco, 2007).

O estudo de endocrinologia e suas patologias na área de pequenos animais tem aumentado significativamente nos últimos 20 anos (Mooney e Peterson, 2015). Apesar do crescente avanço em diagnósticos e tratamentos no ramo da medicina veterinária o que contribui diretamente para o aumento na expectativa de vida dos animais na clínica médica, o hipoadrenocorticismo possui um difícil diagnóstico, por conta de toda variabilidade de sinais clínicos que podem ser demonstrados pelo animal, o que pode ser confundido facilmente com outras afecções (Klein e Peterson, 2010; Romão e Antunes, 2012). Além disso, a doença pode manifestar-se de forma intermitente, o que dificulta a percepção do tutor perante a necessidade da procura pelo veterinário (Vargas, 2015).

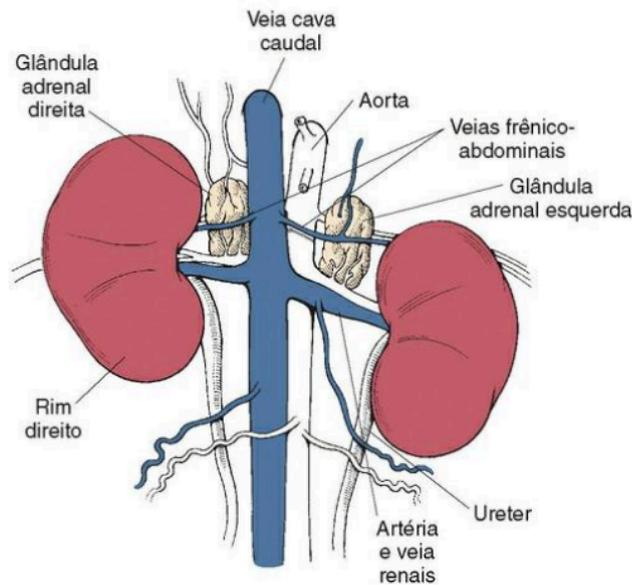
Diante do exposto, o presente trabalho tem por objetivo relatar um caso de hipoadrenocorticismo primário em canino que foi atendido no Hospital Veterinário Universitário em Santa Maria, durante o estágio curricular supervisionado obrigatório na área de clínica médica de pequenos animais.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ASPECTOS ANATÔMICOS E FISIOLÓGICOS DAS GLÂNDULAS ADRENAIS

As glândulas suprarrenais estão emparelhadas e localizadas no teto do abdômen, próximo à junção toracolombar. Elas são retroperitoneais e geralmente localizadas craniomedialmente ao rim correspondente. Embora o nome derive dessa relação, na realidade elas têm uma relação mais próxima com os grandes vasos abdominais, sendo eles a aorta à esquerda e a veia cava caudal à direita (Figura 1) (Dyce, Sack, Wensing, 2010).

Figura 1 - Localização topográfica das glândulas adrenais de um canino



Fonte: Fossum (2014).

Para Kealy, McAllister e Graham (2012), as glândulas adrenais possuem formatos ovóides e são encapsuladas, localizando-se no espaço retroperitoneal e normalmente estão envoltas em gordura retroperitoneal. As glândulas são geralmente assimétricas, irregulares e alongadas, sendo moldadas sobre os vasos vizinhos. Em animais selvagens são relativamente maiores em comparação com suas formas domésticas relacionadas, em indivíduos jovens em relação aos adultos, e em fêmeas gestantes e lactantes em comparação com aquelas que estão reprodutivamente inativas. Seu tamanho em um cão médio geralmente é cerca de $2,5 \times 1 \times 0,5$ cm (Dyce, Sack, Wensing, 2010).

O córtex, possui coloração amarelada e estriada envolto por uma cápsula fibrosa, enquanto que a medula é mais escura e uniforme (Dyce, Sack, Wensing, 2010). O tecido medular envolve a veia central, que é circundada pelo córtex e coberta pela cápsula fibrosa. A face ventral é marcada pelo hilo discreto, por onde os vasos suprarrenais penetram (König e Liebich, 2016).

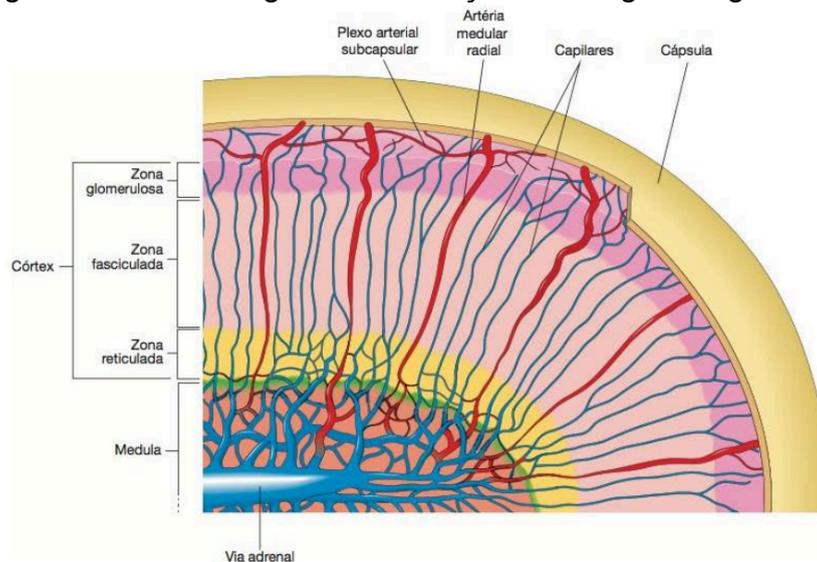
As glândulas adrenais são generosamente vascularizadas por pequenos ramos de vários troncos arteriais vizinhos, incluindo a aorta e as artérias renal, lombar, frênico-abdominal e mesentérica cranial. Após perfundir a glândula, o sangue com hormônios se dirige a uma veia central, de onde é conduzido pelo hilo para se juntar à veia cava caudal (Dyce, Sack, Wensing, 2010).

A arquitetura particular da distribuição sanguínea na glândula pode desempenhar um papel no controle cortical da síntese de adrenalina. Os vasos linfáticos, por sua vez, formam uma rede capilar no parênquima da glândula adrenal e drenam para os gânglios linfáticos da aorta lombar (König e Liebich, 2016).

2.1.1 Córtex Adrenal

A glândula adrenal é subdividida em córtex adrenal e medula adrenal. O córtex adrenal compreende 80-90% da glândula adrenal, sendo dividido em três zonas morfológicamente distintas (Figura 2), em virtude de diferenças na disposição e na aparência de suas células: zona reticulada (interna), zona fasciculada e zona glomerulosa (externa) (Abrahamsohn, 2013; Budras *et al.*, 2012).

Figura 2 - Estrutura geral e circulação de sangue na glândula adrenal



Fonte: Abrahamsohn (2013).

O córtex provém do epitélio celômico mesodérmico e os hormônios secretados por ele, em sua maioria, são esteróides, hormônios lipídicos formados pelas células a partir do colesterol (Abrahamsohn, 2013; Klein, 2014).

Os esteróides que são secretados pelo córtex podem ser subdivididos em três grupos, conforme suas ações fisiológicas principais: glicocorticoides, mineralocorticoides e andrógenos (Klein, 2014).

Na região subcapsular, encontra-se a zona glomerulosa, nela são produzidos os mineralocorticóides (aldosterona) que atuam sobre o metabolismo de sódio (sal) e água do corpo. Na zona fasciculada (camada de cordões e colunas), localizada em

região central à zona glomerulosa, são produzidos os glicocorticóides, que atuam no metabolismo de carboidratos. Os representantes desse grupo de hormônios incluem a cortisona e a hidrocortisona, que também possuem ação anti-inflamatória. A camada interna do córtex corresponde à zona reticular, responsável pela produção de andrógenos e também de glicocorticóides (Abrahamsohn, 2013; Klein, 2014).

A zona glomerulosa é constituída por células piramidais ou colunares, organizadas em cordões arqueados circundados por capilares sanguíneos. A outra região é chamada de zona fasciculada devido à disposição das células em cordões de uma ou duas células grandes, retas, regulares, como um feixe, intercaladas por capilares e colocadas perpendicularmente à superfície do órgão. A zona reticular, a região mais interna do córtex localizada entre a zona fasciculada e a medula, contém células dispostas em cordões irregulares que formam uma rede anastomosada (Abrahamsohn, 2013).

As duas camadas (córtex e medula) possuem funções e morfologia distintas, embora o aspecto histológico geral de ambas seja típico de uma glândula endócrina, formada por células dispostas em cordões cercados por capilares sanguíneos. (Abrahamsohn, 2013).

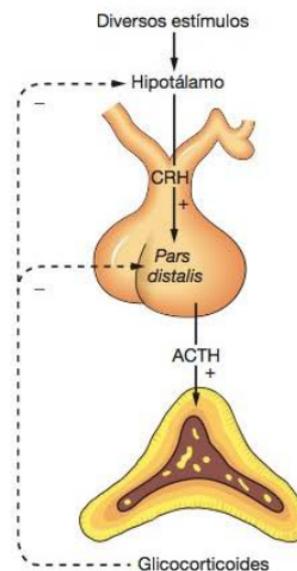
A aldosterona é um hormônio importante que ajuda a manter o equilíbrio de sódio, potássio e água no corpo e, portanto, a pressão arterial. A aldosterona atua principalmente nos túbulos contorcidos distais dos rins, bem como na mucosa gástrica, glândulas salivares e sudoríparas, estimulando a absorção de sódio pelas células localizadas nesses locais (Abrahamsohn, 2013).

Os glicocorticóides (cortisol) exercem funções em todo o corpo, eles regulam o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios, além disso, suprimem a resposta imunológica (Klein, 2014). Portanto, o sistema de defesa do organismo e o córtex adrenal estão ligados porque o cortisol tem propriedades anti-inflamatórias via leucócitos, supressão de citocinas e também ação imunossupressora. Alguns glicocorticóides também apresentam atividade mineralocorticóide, mas em menor grau que a aldosterona (Klein, 2014).

O controle inicial da secreção de glicocorticóides ocorre pela zona fascicular e pela zona reticular através da liberação de hormônio liberador de corticotrofina na eminência mediana da hipófise (CRH). Esse é transportado para a *pars distalis* da hipófise, onde estimula as células corticotróficas a secretar hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), também chamado de corticotrofina, que estimula a

síntese e a secreção de hormônios no córtex adrenal (Figura 3). Glicocorticóides circulantes conseguem inibir a secreção de ACTH tanto no nível do hipotálamo como da hipófise, através do sistema de *feedback* negativo, pelo qual os glicocorticóides inibem a liberação do hormônio liberador de corticotrofina pelo hipotálamo e assim reduzem a secreção de corticotrofina pela glândula hipófise (Abrahamsohn, 2013; Klein, 2014).

Figura 3 - Controle fisiológico de secreção do hormônio adrenocorticotrófico e de glicocorticóides



*ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CRH: hormônio liberador de corticotrofina.

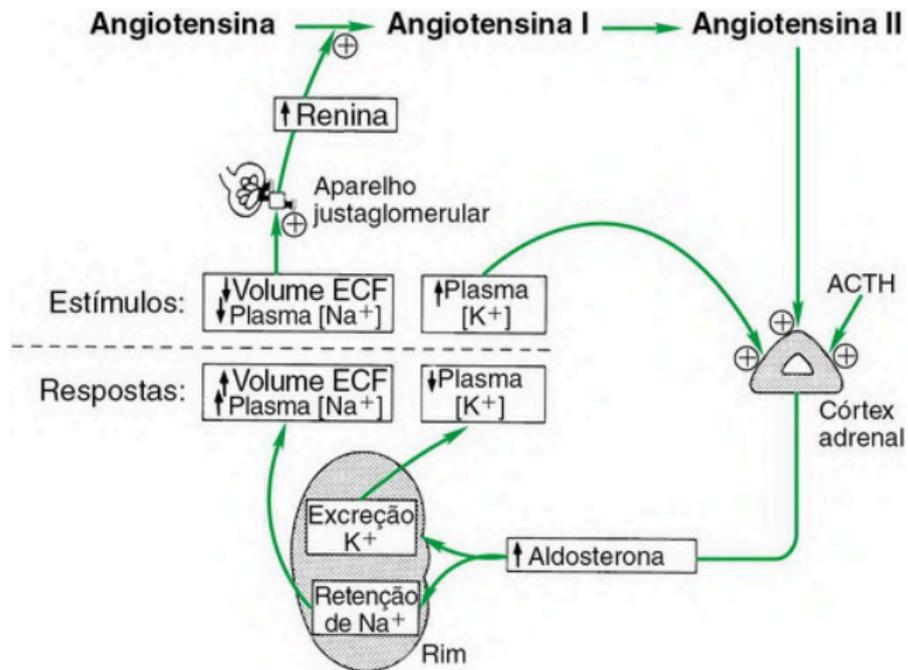
Fonte: Abrahamsohn (2013).

A eficácia de um glicocorticoide na inibição do *feedback* negativo da corticotrofina está diretamente ligada à sua potência glicocorticoide. Por exemplo, o cortisol exerce efeitos de *feedback* negativo mais pronunciados do que a corticosterona (Klein, 2014).

Os mineralocorticóides, por outro lado, são produzidos na zona glomerulosa e são cruciais no equilíbrio dos eletrólitos, sendo, portanto, fundamentais para a regulação da pressão arterial (Klein, 2014). Para conseguir secretar aldosterona é necessário a utilização da angiotensina II que resulta do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), com ela é possível aumentar a pressão sanguínea e a secreção de aldosterona pela glândula adrenal (Figura 4). O SRAA é

controlado pela perfusão renal e pela quantidade de sódio e cloro que são reabsorvidos nos rins (Abrahamsohn, 2013; Klein, 2014).

Figura 4 - Sistema renina-angiotensina-aldosterona na regulação da secreção de aldosterona pelo córtex adrenal



*ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; ECF: líquido extracelular; Sinais de “mais”: indicação de estimulação.

Fonte: Adaptado de Klein (2014).

A aldosterona possui um papel vital no balanço hidroeletrólítico, pois a sua ação aumenta a excreção renal de potássio (K⁺) e do íon hidrogênio (H⁺), enquanto estimula a reabsorção tubular de sódio (Na⁺) e cloro (Cl⁻), estas ações ocorrem nos túbulos distais renais (Klein, 2014; Romão e Antunes, 2012). A resposta celular aos mineralocorticóides é a síntese de uma proteína que aumenta a permeabilidade da superfície celular luminal ao influxo de sódio do filtrado renal e aumenta a atividade da adenosina trifosfatase de sódio/potássio na superfície celular oposta, isso permite o movimento do sódio para fora da célula, para o tecido intersticial (Klein, 2014). Em conclusão, ao ocorrer um episódio de hipovolemia, o SRA é ativado e através do mecanismo de *feedback* negativo aumenta-se a produção da aldosterona. Nas situações de hipervolemia, o SRA irá inibir as adrenais que não produzirão mais aldosterona (Abrahamsohn, 2013; Klein, 2014; Rodrigues, 2017). A regulação do potássio ocorre independentemente do SRA, ou seja, a hipercalemia estimula

diretamente a síntese de aldosterona, enquanto a hipocalcemia a inibe (Rodrigues, 2017).

Em relação a ação do cortisol, ele desempenha um papel fundamental na manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico, na regulação da pressão sanguínea e no aumento da sensibilidade vascular à ação das catecolaminas. Além disso, ele suprime a resposta imune, estimula a eritrocitose e tem efeitos catabólicos nos tecidos conjuntivos, musculares e ósseos (Kemppainen e Behrend, 1997). Além das funções mencionadas, essa substância promove a neoglicogênese, eleva os níveis de glicogênio no fígado e a glicemia, e facilita a quebra de gorduras, sendo classificada como um hormônio diabetogênico por essas razões (Klein, 2014). Para estimular a gliconeogênese hepática é necessária a conversão de aminoácidos em carboidratos, o que leva ao aumento do glicogênio hepático e à tendência ao aumento do nível de açúcar no sangue (Klein, 2014). Os glicocorticóides também possuem funções na manutenção da diurese da água, através do aumento da excreção de água, entretanto, o efeito mais importante é aumentar a taxa de filtração glomerular (Klein, 2014).

2.1.2 Medula Adrenal

A medula provém do neuroectoderma e produz substâncias neurotransmissoras (aminas, como a norepinefrina e a epinefrina), e portanto, compartilha com o sistema nervoso simpático o controle da resposta do organismo (fuga ou luta) em situações de estresse agudo (Abrahamsohn, 2013; Dyce, Sack, Wensing, 2010). Ao contrário das células do córtex, essas catecolaminas são armazenadas em grânulos secretórios no interior das células cromafins. O aumento na liberação de catecolaminas é o resultado do aumento na taxa de disparo do potencial de ação nos nervos simpáticos que entram na medula. Esses nervos pré-ganglionares liberam acetilcolina, que se liga e ativa receptores nas células cromafins. Após a ativação pela acetilcolina, os grânulos secretores movem-se e fundem-se com a membrana celular. O aumento na frequência dos neurônios espinhais é encontrado em conexão com a ativação geral do sistema nervoso simpático (Abrahamsohn, 2013; Kemppainen e Behrend, 1997).

A maior parte da noradrenalina circulante não é originada da secreção adrenal, mas sim das terminações nervosas noradrenérgicas em locais distintos das células cromafins. Curiosamente, as concentrações plasmáticas de noradrenalina

diminuem pouco após a adrenalectomia, enquanto os níveis de epinefrina no plasma caem drasticamente (Kemppainen e Behrend, 1997).

As catecolaminas atuam através dos receptores α e β -adrenérgicos em uma variedade de alvos no corpo. A hipoglicemia é o principal fator fisiológico que influencia a secreção de catecolaminas. Outros estímulos fisiológicos incluem a hipóxia, situação de luta ou fuga, hipovolemia e hipotensão por hemorragia (Kemppainen e Behrend, 1997; Klein, 2014). Como consequência da secreção de catecolaminas no sangue ocorrem situações de vasoconstrição, hipertensão, alterações da frequência cardíaca e efeitos metabólicos (aumento da taxa de glicose no sangue). A epinefrina possui uma relação nas secreções hormonais mais importante do que a norepinefrina, uma vez que, a quantidade de epinefrina necessária para induzir efeitos biológicos é menor que as quantidades de norepinefrina (Kemppainen e Behrend, 1997).

Histologicamente, a medula adrenal consiste em células poliédricas organizadas em cordões ou aglomerados arredondados, sustentadas por uma rede de fibras reticulares. Além das células parenquimatosas, existem células ganglionares parassimpáticas. Todas essas células estão rodeadas por uma abundante rede de vasos sanguíneos (Abrahamsohn, 2013).

2.2 HIPOADRENOCORTICISMO

2.2.1 Etiopatogenia e Sinais Clínicos

O hipoadrenocorticismismo ocorre mais frequentemente em cães, embora seja raro, do que em seres humanos, e é ainda mais incomum em gatos (Greco, 2007; Romão e Antunes, 2012). Ele consiste em uma endocrinopatia que ocorre pela disfunção das adrenais, porque são incapazes de secretar hormônios em quantidade suficiente para manter sua função normalmente. Também pode ser resultado de substancial destruição do tecido adrenocortical (hipoadrenocorticismismo primário) (Greco, 2007; Reece *et al.*, 2017; Romão e Antunes, 2012). Esses animais hormonalmente disfuncionais, irão apresentar como consequência pouco ou nenhum cortisol no sangue circulante (Reece *et al.*, 2017).

Nos cães, o hipoadrenocorticismismo primário pode ser classificado como idiopático, mas é geralmente causado pela destruição imunomediada do córtex adrenal e, como resultado, diminui-se a produção de hormônios por todas as três camadas do córtex adrenal (Greco, 2007; Reece *et al.*, 2017). Vargas (2015),

relembra que a produção de glicocorticóides pelas glândulas adrenais é estimulada pelo ACTH, sendo assim, quando esse hormônio está ausente, as camadas do córtex adrenal responsáveis pela produção de glicocorticóides ficam atrofiadas.

Outras causas menos frequentes de HpoAC primário são a destruição e infiltração do tecido adrenocortical por doenças granulomatosas, amiloidose, neoplasias como linfoma, metástases, hemorragia (devido a trauma ou coagulopatias) e causas iatrogênicas, como a suspensão abrupta do uso crônico de glicocorticoides, ou ainda a adrenalectomia bilateral (Vargas, 2015). Outras causas consideradas raras de destruição do córtex de forma primária incluem infiltração fúngica (*Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*), neoplasia, amiloidose, trauma e coagulopatia (Klein e Peterson, 2010).

O achado de necropsia mais frequente inclui atrofia das camadas do córtex da adrenal. No exame histopatológico encontram-se então linfócitos, plasmócitos e fibrose, acreditando-se assim que possa ser uma causa imunomediada da insuficiência adrenal idiopática (Nelson e Couto, 2015).

O hipoadrenocorticism secundário, por sua vez, é uma doença rara que pode ser causada por anomalias do hipotálamo ou da glândula pituitária que levam à produção de quantidades insuficientes do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), resultando em déficit na produção apenas de glicocorticóides. Esta síndrome causa redução na liberação do hormônio liberador de corticotropina (CRH) e/ou ACTH (Vargas, 2015). Esta anormalidade pode ser causada por terapia crônica com esteroides ou, menos comumente, por tumores, traumas ou defeitos congênitos da glândula pituitária (Emanuelli *et al.*, 2007; Greco, 2007). Nota-se que, no hipoadrenocorticism secundário, a produção de mineralocorticóides é preservada, uma vez que a camada responsável pela sua produção (a camada glomerular do córtex adrenal) não é controlada pelo ACTH, mas sim pelo sistema renina/angiotensina/ (Nelson e Couto, 2015).

A sobredosagem em cães com hiperadrenocorticism adrenal tratados com mitotano e mesmo trilostano também resultam em hipoadrenocorticism temporário ou permanente. Vários outros medicamentos podem inibir a produção de esteróides adrenocorticais, como etomidato, imidazol, metirapona, aminoglutetimida e mifepristona. Contudo, como os seus efeitos são geralmente de curta duração, raramente resultam em hipoadrenocorticism clinicamente significativo (Mooney e Peterson, 2015).

O HpoAC em cães é uma doença de baixa incidência, ocorrendo em aproximadamente 1 caso para 3000 cães, sendo mais frequentemente diagnosticado em fêmeas (70% dos animais acometidos são do sexo feminino) (Panciera D.L., Carr A.P., 2007 *apud* Romão e Antunes, 2012). Afeta preferencialmente animais jovens (em média de 4 a 5 anos), porém, há relatos em animais de quatro meses até 12 anos de idade (Emanuelli *et al.*, 2007; Greco, 2007; Nelson e Couto, 2015). Cães com hipoadrenocorticismo por deficiência de glicocorticóides tendem a ser mais velhos ao diagnóstico do que cães com hipoadrenocorticismo por deficiência de mineralocorticoides e glicocorticoides (Nelson e Couto, 2015).

Relata-se também que pode acometer qualquer raça, porém, algumas são mais suscetíveis, como: Poodle Standard, Great Dane, Cão D'água Português, Bearded Collie, Nova Escócia Duck Tolling Retriever, Rottweiler e West highland terrier (Bugbee *et al.*, 2023; Panciera D.L., Carr A.P., 2007 *apud* Romão e Antunes, 2012).

A maioria dos caninos com hipoadrenocorticismo clinicamente relevante apresentam a forma primária da afecção. Cerca de 10% dos casos de hipoadrenocorticismo primário manifestam apenas evidência de deficiência em excreção apenas de glicocorticóide, este distúrbio é conhecido como hipoadrenocorticismo primário atípico. Isso se deve à destruição da camada secretora de cortisol, sem inicialmente afetar a zona glomerular responsável pela produção de aldosterona. Pacientes com essa apresentação podem desenvolver distúrbios eletrolíticos semanas ou meses após o diagnóstico inicial da forma atípica (Klein e Peterson, 2010; Mooney, 2007; Mooney e Peterson, 2015; Romão e Antunes, 2012).

Importa destacar que, em estudos com 187 cães com hipoadrenocorticismo primário, 28 (14,9%) apresentaram ao menos mais uma endocrinopatia, como diabetes *mellitus*, hipotireoidismo e hipoparatiroidismo (Klein e Peterson, 2010).

Uma vez que os sinais clínicos são bastante variáveis, o médico veterinário deve ter grande embasamento para suspeitar da doença e fazer o diagnóstico de hipoadrenocorticismo. O índice de suspeita deve ser baseado no conhecimento dos sinais clínicos mais comuns, histórico, exame físico, achados laboratoriais, e em particular se o animal manifesta resposta clínica marcante à fluidoterapia (Greco, 2007; Mooney e Peterson, 2015).

As manifestações clínicas costumam ser inespecíficas, de caráter crônico, sem sinais patognomônicos e podem piorar progressivamente ou após episódios estressantes. Essa inespecificidade dos sinais pode facilmente induzir o clínico ao erro, direcionando as suspeitas para outras condições mais comuns, como gastroenterites, insuficiência renal ou alterações neurológicas (Klein e Peterson, 2010).

A rapidez da progressão da doença também é variável para cada animal. A maioria dos cães com hipoadrenocorticismo apresenta doença crônica, além disso, no hipoadrenocorticismo primário, não é raro o quadro clínico com sinais de melhora alternados por agravamento das manifestações (Emanuelli *et al.*, 2007; Mooney e Peterson, 2015). Os sinais clínicos mais relatados incluem letargia, depressão, perda de peso, hiporexia, episódios de êmese e diarreia intermitentes, fraqueza e desidratação, que a princípio respondem razoavelmente à terapia de suporte e à fluidoterapia (Greco, 2007; Romão e Antunes, 2012).

Em um estudo com 225 cães, mostrou-se que letargia, anorexia e hipercalemia apareceram como achados em 90% dos cães ou mais. Enquanto que azotemia, hipercalemia e hiponatremia apareceram em mais de 80% dos animais (Peterson, Kintzer e Kass, 1996).

Em situações de crise adissoniana aguda, os sinais mais demonstrados são choque (moderados ou severos), que são evidentes pela fraqueza extrema ou situação de coma, hematêmese, hematoquezia, hipotermia, tremores, hipovolemia, tempo de preenchimento capilar prolongado, pulso fraco e bradicardia intensa (Greco, 2007; Mooney, 2007). Um pequeno número de pacientes com hipoadrenocorticismo podem apresentar megaesôfago reversível (Greco, 2007; Klein e Peterson, 2010; Mooney e Peterson, 2015).

Animais com a forma atípica ou secundária da síndrome de Addison apresentam sinais mais leves da doença, pois não têm deficiência de mineralocorticóides. A gravidade das manifestações clínicas e dos achados físicos pode variar entre os cães, individualmente (Mooney e Peterson, 2015).

No hipoadrenocorticismo, a deficiência de glicocorticóides contribui para o surgimento de alguns dos sinais clínicos, como a letargia, fraqueza e inadequada função gastrointestinal. A deficiência mineralocorticóide resulta em perda de sódio, desidratação, prejuízo da função neuromuscular e distúrbios de condução cardíaca devido a hipercalemia, cujo aumento da gravidade tende a diminuir a

frequência cardíaca (Romão e Antunes, 2012). Mooney e Peterson (2015) enfatizam a inexistência de taquicardia compensatória em um paciente que está hipovolêmico chama a atenção, e este quadro aumenta a suspeita de hipoadrenocorticismo, contudo, importa lembrar que muitos cães com a doença podem se apresentar normais ou com frequência cardíaca elevada.

A diminuição das concentrações de aldosterona resulta em menor excreção de potássio e em perda excessiva de sódio e água, levando à poliúria e a polidipsia compensatória. A redução da perfusão renal devido à hipovolemia pode causar azotemia pré-renal e se a reposição hidroeletrólítica não for adequada, pode levar à insuficiência renal (Panciera D.L., Carr A.P., 2007 *apud* Romão e Antunes, 2012). As manifestações cardiovasculares decorrentes do hipoadrenocorticismo estão associadas à hipercalemia e à hipovolemia, esta última devido à perda excessiva de sódio e, portanto, de água. A hipotensão se deve à diminuição da sensibilidade dos receptores vasculares à adrenalina, devido à diminuição do cortisol (Panciera D.L., Carr A.P., 2007 *apud* Romão e Antunes, 2012). Infere-se que as anormalidades eletrólíticas clássicas, como a hipercalemia (95% dos casos), hiponatremia (86%), hipocloremia (40%) e relação sódio:potássio menor que 20 para 1 são fatores altamente sugestivos para o diagnóstico de hipoadrenocorticismo primário (Greco, 2007; Klein e Peterson, 2010).

Além da azotemia citada anteriormente, outras anormalidades bioquímicas presentes em animais acometidos são hipoproteinemia e hipoglicemia. A primeira é consequência de perda proteica pela hemorragia gastrointestinal, porém, ela pode ser mascarada pela desidratação. Já a hipoglicemia ocorre devido à queda nos níveis de cortisol, resultando na diminuição da glicogenólise e gliconeogênese. Esta pode ser a única anormalidade em pacientes com a forma atípica da doença ou com hipoadrenocorticismo secundário (Greco, 2007; Meeking, 2007).

Os achados hematológicos incluem anemia normocítica normocrômica (não regenerativa) leve; entretanto, se o animal estiver desidratado, a anemia subjacente pode ser mascarada. A ausência de um leucograma de estresse (linfopenia e eosinopenia) é uma característica sutil, mas importante, do hipoadrenocorticismo atípico. A presença de linfocitose e/ou eosinofilia em um animal que pareça estressado deve ser vista com suspeita de hipoadrenocorticismo. As duas alterações hematológicas anteriormente citadas são observadas em 20 e 10% dos caninos com

HpoAC primário, respectivamente (Greco, 2007; Klein e Peterson, 2010; Mooney e Peterson, 2015).

2.2.2 Diagnóstico

Como já supracitado, o diagnóstico de hipoadrenocorticismismo pode ser realizado em qualquer raça em cães, embora incomum, e em gatos de forma ainda mais rara. O diagnóstico de hipoadrenocorticismismo é baseado na junção do histórico com sinais clínicos e achados de exame físico, associado aos desequilíbrios eletrolíticos clássicos (na insuficiência adrenal primária), anormalidades clinicopatológicas e o diagnóstico definitivo é realizado pelo teste de estimulação com hormônio adrenocorticotrófico (Romão e Antunes, 2012).

2.2.2.1 Hemograma

No hemograma a suspeita de hipoadrenocorticismismo aumenta quando encontra-se anemia normocítica normocrômica (não regenerativa), que é comum em doenças crônicas. No entanto, em casos de perda sanguínea significativa, como hemorragia gastrointestinal, a anemia regenerativa é comum. No entanto, a diminuição da eritropoiese na medula óssea, que é comum no hipocortisolismo, pode resultar numa diminuição da resposta regenerativa. Os animais costumam estar desidratados e devido a isso quadros anêmicos podem não ser identificados (Santana, 2009). Já no leucograma, entre as alterações mais frequentes, estão a linfocitose e/ou eosinofilia, assim como a ausência de leucograma de estresse (linfopenia e eosinopenia), o que é esperado no cão doente ou em estresse (Bugbee *et al.*, 2023; Santana, 2009; Vargas, 2015).

2.2.2.2 Perfil Bioquímico

Os achados bioquímicos mais consistentes verificados em cães com hipoadrenocorticismismo primário são azotemia, hiponatremia, hipercalemia, hipocloremia e, menos comumente, hipoglicemia, hipercalcemia, hipoalbuminemia e hipocolesterolemia (Bugbee *et al.*, 2023; Mooney e Peterson, 2015). A eliminação renal de potássio diminui, levando a um aumento progressivo dos níveis séricos deste mineral. Além disso, uma quantidade menor de sódio e cloreto é reabsorvida

pelos túbulos renais, ajudando a diminuir seus níveis sanguíneos (Correia *et al.*, 2017).

Outras alterações incluem o aumento das enzimas hepáticas (alanina aminotransferase e fosfatase alcalina), além de hipoglicemia decorrente da diminuição da gliconeogênese e da glicogenólise hepáticas. A hipoalbuminemia pode ocorrer pela perda gastrointestinal de sangue, pela má absorção intestinal ou devido à hepatopatia. Como a absorção intestinal de gordura fica prejudicada, leva à hipocolesterolemia (que pode levar a uma hepatopatia secundária) (Vargas, 2015).

As concentrações séricas de sódio variaram de normais a 105 mEq/L (média, 128 mEq/L), enquanto que os valores para potássio variaram de normais a superiores do que 10 mEq/L, com uma média de 7,2 mEq/L. A relação sódio/potássio é rotineiramente utilizada como ferramenta diagnóstica para identificar insuficiência adrenal já que consegue demonstrar as alterações eletrolíticas (Nelson e Couto, 2015). A razão normal varia entre 27:1 e 40:1 (Emanuelli *et al.*, 2007; Nelson e Couto, 2015). Infere-se que, valores da relação sódio:potássio inferiores a 20 para 1, são altamente sugestivos de hipoadrenocorticismismo primário (Greco, 2007).

2.2.2.3 *Urinálise*

O maior desafio no diagnóstico é diferenciar entre insuficiência renal aguda e insuficiência adrenal primária. A azotemia na insuficiência adrenal é secundária à menor perfusão renal e à diminuição da taxa de filtração glomerular, resultantes da hipovolemia e hipotensão (Santana, 2009).

Um aumento compensatório da densidade urinária a mais de 1,030 é o que permite distinguir entre azotemia pré-renal e azotemia renal primária, e, portanto, entre insuficiência adrenal e insuficiência renal aguda, sendo a azotemia pré-renal originada da endocrinopatia (Nelson e Couto, 2015). Entretanto, muitos cães com hipoadrenocorticismismo não conseguem concentrar a urina adequadamente em decorrência da perda urinária crônica de sódio. Por consequência, alguns pacientes com azotemia pré-renal têm densidades urinárias isostenúricas (1.007 a 1.015), isso pode ser confundido com insuficiência renal crônica (Romão e Antunes, 2012).

2.2.2.4 Alterações Eletrocardiográficas

Para os casos em que há presença de bradicardia, um eletrocardiograma pode ser útil no diagnóstico de hipoadrenocorticismo. Os achados eletrocardiográficos clássicos relatados com hipercalemia incluem complexos QRS prolongados, diminuição da amplitude da onda R, aumento da amplitude da onda T (ondas T “aumentadas”) e ondas P prolongadas ou ausentes. A paralisação sinoatrial é a arritmia mais comum observada (Greco, 2007).

Conforme a concentração sérica de potássio continua aumentando, haverá redução na condução elétrica do miocárdio. A hipercalemia deprime a condução cardíaca e provoca alterações características no eletrocardiograma (ECG). O ECG pode ser usado como ferramenta diagnóstica para identificar e avaliar a gravidade da hipercalemia e é útil como exame complementar, monitorando alterações na concentração de potássio no sangue durante o tratamento (Nelson e Couto, 2015). As arritmias associadas ao hipoadrenocorticismo são graves e podem ser fatais, contudo, importa destacar que o hipoadrenocorticismo é apenas uma das muitas possíveis causas de hipercalemia (Vargas, 2015).

Concentrações sanguíneas de potássio entre 5,7 e 6,5 mEq/L causarão um aumento ligeiro e transitório na condução cardíaca. Em alguns casos, também são observados aumento da amplitude da onda T (onda T forte) e diminuição do intervalo QT (Vargas, 2015). No caso de hipercalemia moderada (concentração sérica de potássio entre 6,6 e 7,5 mEq/L), encontra-se no ECG diminuição da condução intraventricular do impulso elétrico, que é responsável por modificar o complexo QRS. Se ocorrerem alterações eletrocardiográficas, como onda T pontiaguda e prolongamento do complexo QRS, pode-se suspeitar de hipercalemia (Vargas, 2015). Se a concentração sérica de potássio ultrapassar 7 mEq/L, haverá redução da amplitude da onda P e diminuição do intervalo PR (Vargas, 2015). No entanto, em concentrações superiores a 8,5 mEq/L frequentemente a onda P desaparece (paralisação atrial) e ocorre bradicardia grave (Klein e Peterson, 2010). Nota-se que a ausência da onda P sugere hipercalemia, além disso, valores séricos de potássio aumentando (concentrações entre 11 e 14 mEq/L), podem levar ao quadro de assistolia ventricular ou fibrilação atrial, mas são alterações incomuns em cães portadores de hipoadrenocorticismo (Vargas, 2015).

2.2.2.5 Exames de Imagem

As radiografias torácicas e abdominais associadas à ultrassonografia abdominal são importantes na investigação diagnóstica. Os sinais radiológicos incluem microcardia, diminuição nas veias pulmonares visíveis, veia cava caudal de tamanho reduzido, menor diâmetro do arco aórtico descendente, hiperinflação pulmonar e, ocasionalmente, megaesôfago que pode resolver-se em resposta ao tratamento (Kealy, McAllister e Graham, 2012; Klein e Peterson, 2010; Nelson e Couto, 2015). Esses achados são formas simples de avaliação do grau de hipovolemia e hipotensão (Nelson e Couto, 2015).

Ao realizar a ultrassonografia de um paciente com hipoadrenocorticismo, as glândulas adrenais podem estar menores que o usual, porém, adrenais pequenas também podem resultar do uso de medicação esteroide (Kealy, McAllister e Graham, 2012). O comprimento de uma glândula adrenal é proporcional ao peso corporal. A largura possui proporções menos variáveis que as outras medidas, assim, é um critério mais confiável para se determinar alterações anatômicas nas adrenais. A largura normal é de aproximadamente 0,6 a 0,7 cm (Kealy, McAllister e Graham, 2012). Já larguras inferiores a 0,3 cm tornam-se achados bastante sugestivos de atrofia adrenocortical (Nelson e Couto, 2015).

Nota-se que o diâmetro da veia cava é menor quando o volume de sangue no átrio direito está em menor quantidade, o que pode ser observado em casos de desidratação grave, hiperinsuflação pulmonar ou choque hipovolêmico, quadros estes que podem fazer parte do hipoadrenocorticismo (Kealy, McAllister e Graham, 2012).

2.2.2.6 Testes de Função Adrenal

Cães e gatos com hipoadrenocorticismo primário apresentarão uma resposta subnormal à administração de ACTH, portanto, o teste de estimulação com ACTH é o teste funcional de eleição para o diagnóstico evidenciando o mau funcionamento das adrenais (Klein e Peterson, 2010; Vargas, 2015). ACTH, como já mencionado, é um hormônio secretado pela glândula pituitária, que estimula a secreção de cortisol pelas glândulas suprarrenais, assim, em um animal saudável, a aplicação de ACTH aumenta a produção de cortisol (Vargas, 2015). Vale ressaltar que, este teste não

informa se há deficiência de mineralocorticoide, mas tal informação não é considerada importante para identificar prejuízo adrenocortical (Mooney e Peterson, 2015).

A concentração basal de cortisol é geralmente baixa ou indetectável e a concentração de cortisol pós-ACTH também é baixa ou indetectável, sendo inferior a 2 µg/dL (55 nmol/L). A concentração basal sérica de cortisol de 2 µg/dL ou menos sugere, mas não diagnostica de forma definitiva, o hipoadrenocorticismo (Nelson e Couto, 2015).

As concentrações plasmáticas endógenas de ACTH aumentam muito em pacientes com hipoadrenocorticismo primário (>100 pg/ml) devido à perda do *feedback* negativo para a hipófise, resultante da redução das concentrações séricas de cortisol (Greco, 2007). Enquanto que no hipoadrenocorticismo secundário, por ser ocasionado pela deficiência hipofisária de ACTH, as concentrações endógenas de ACTH geralmente diminuem (<20 pg/ml). Já a resposta ao ACTH exógeno é baixa, mas em níveis menos drásticos do que na endocrinopatia primária. E as concentrações basais de cortisol e de cortisol pós-ACTH podem encontrar-se dentro da normalidade (Greco, 2007). Para melhor elucidação vide Quadro 1.

Quadro 1 - Diferenciação entre o Hipoadrenocorticismo Primário, Primário Atípico e Secundário

	Hipoadrenocorticismo Primário	Hipoadrenocorticismo Primário (Atípico)	Hipoadrenocorticismo Secundário
Mensuração sérica de eletrólitos	Hipercalemia Hiponatremia	Normal	Normal
Cortisol após a administração de ACTH*	Diminuído	Diminuído	Diminuído
Aldosterona após a administração de ACTH*	Diminuído	Normal	Normal
ACTH* endógeno	Aumentado	Aumentado	Diminuído

*ACTH: Hormônio adrenocorticotrófico.

Adaptado de: Nelson e Couto (2015).

Os testes de estimulação com ACTH podem ser realizados com ACTH sintético, que é o mais comumente utilizado, ou pode ser realizado com ACTH em gel. O ACTH em gel necessita duas mensurações séricas de cortisol, mensuração

basal e duas horas após a aplicação de ACTH (2,2 U/Kg, IV). Se for utilizado o ACTH sintético, mensura-se o cortisol sérico basal e uma hora após ter administrado por via intravenosa o hormônio (250 µg por animal) (Vargas, 2015). Vargas (2015), infere ainda que, estudos demonstraram que doses baixas de ACTH sintético (5 µg/Kg por via intravenosa) também podem ser aplicadas para mensuração, sem que haja alterações, tornando tal teste financeiramente mais viável ao tutor.

Em pacientes em estado crítico, a administração de glicocorticóide não é contraindicada imediatamente antes ou durante o teste de estimulação, desde que o fármaco escolhido seja a dexametasona, uma vez que, a dexametasona é um corticóide sintético que não apresenta reação cruzada com os métodos de medição do cortisol (Mooney e Peterson, 2015; Vargas, 2015). Enquanto que glicocorticóides, como por exemplo, hidrocortisona, prednisona e prednisolona não podem ter sido administrados recentemente, porque podem causar resultados incorretos na detecção de cortisol (Klein e Peterson, 2010). Se o animal estiver utilizando algum glicocorticoide que não seja a dexametasona, este deve ser substituído pela dexametasona 48 a 72 horas antes da realização do teste de estimulação (Vargas, 2015).

Como o ensaio de estimulação com ACTH mede os níveis de cortisol, ele avalia apenas a capacidade do córtex adrenal de produzir glicocorticóides. Não avalia a capacidade do córtex adrenal de produzir mineralocorticóides e, portanto, não consegue diferenciar a insuficiência adrenal primária da secundária (Klein e Peterson, 2010; Vargas, 2015). Para diferenciar hipoadrenocorticismos primário do secundário pode ser analisada a ocorrência de distúrbio eletrolítico, em associação com o teste de estimulação. O hipoadrenocorticismos primário possui alterações eletrolíticas, já no secundário dificilmente isso ocorre. Na mensuração sérica de ACTH de pacientes com hipoadrenocorticismos primário, por não apresentarem *feedback* negativo do cortisol com a hipófise, há concentrações elevadas de ACTH, enquanto que no secundário exibem concentrações endógenas de ACTH reduzidas ou até indetectáveis (Klein e Peterson, 2010; Vargas, 2015).

Os testes que envolvem analisar níveis séricos de aldosterona não são facilmente encontrados e não são confiáveis (Klein e Peterson, 2010). A observação de uma diminuição na proporção corticoide:creatinina na urina pode sugerir a possibilidade de hipoadrenocorticismos em um paciente com sinais clínicos

compatíveis. No entanto, esse método não avalia diretamente a reserva adrenal e, portanto, pode não detectar uma diminuição da função adrenal verdadeira (Mooney e Peterson, 2015).

2.2.3 Tratamento e Prevenção

Muitos animais apresentam crises addisonianas que requerem atendimento imediato e agressivo, devido aos quadros de desidratação, hipotensão, hipovolemia e distúrbios eletrolíticos (Klein e Peterson, 2010). Um tratamento adequado deve focar em restabelecer a hipovolemia, além de identificar e tratar as arritmias associadas à hipercalemia. Também é importante corrigir o desequilíbrio eletrolítico, a hipoglicemia e o déficit de glicocorticóides (Klein e Peterson, 2010).

2.2.3.1 Terapia Inicial Aguda

Nos pacientes com sinais clínicos agudos, a prioridade terapêutica é iniciar a fluidoterapia intravenosa o mais brevemente possível. O tratamento consiste primeiramente na correção da hipotensão, hipovolemia, desequilíbrios eletrolíticos e acidose metabólica, na melhora da integridade vascular e ao fornecimento de uma fonte imediata de glicocorticóides, para evitar colapsos vasculares e choque (Nelson e Couto, 2015).

É preciso balancear a necessidade de corrigir logo a hipovolemia grave, enquanto que a concentração de sódio não aumente rapidamente (Mooney e Peterson, 2015). Diante disso, a fluidoterapia de escolha é com solução fisiológica de 0,9%, com dose inicial de 10 a 30 ml/kg/h, seguido da utilização de 5 a 7,5 ml/kg/h, após 2 a 3 horas do início (Mooney e Peterson, 2015).

As soluções de ringer ou de ringer lactato só são empregadas se houver hiponatremia branda, que é quando as concentrações séricas de sódio são > 130 mEq/L, enquanto que a solução fisiológica, como citado anteriormente, é empregada em quadros de hiponatremia mais severa (concentração sérica de sódio < 130 mEq/L) (Nelson e Couto, 2015).

Em geral, a utilização apenas da fluidoterapia já reduz a hipercalemia, devido a melhora da perfusão renal e do débito urinário (Klein e Peterson, 2010). Porém, recomenda-se a complementação com mineralocorticóides para estes pacientes com hiponatremia e/ou hipercalemia (Bugbee *et al.*, 2023).

Em pacientes que apresentem hipoglicemia discreta a moderada deve ser feito a adição de glicose ao fluido, obtendo uma solução a 2,5% ou 5% de glicose (100 mL de dextrose 50% por litro de fluidos). Para os pacientes com sinais clínicos decorrentes da hipoglicemia, recomenda-se que, além da fluidoterapia com glicose, deve-se administrar de 1 a 2 ml/kg de glicose a 25% em *bolus* (Vargas, 2015).

Apenas a fluidoterapia é capaz de corrigir a acidose leve, uma vez que reduz a hipovolemia e aumenta a perfusão tecidual e a taxa de filtração glomerular. Contudo, caso a concentração de dióxido de carbono ou de bicarbonato sérica for inferior a 12 mmol/L ou 12 mEq/L, respectivamente, é recomendado iniciar a terapia conservativa com bicarbonato (Nelson e Couto, 2015).

Hoje, o succinato sódico de hidrocortisona (HSS) é o único esteróide com aplicação parenteral que contém ambas as atividades, glicocorticóide e mineralocorticóide. A utilização de dexametasona solúvel ou formulações de prednisolona é indicada, entretanto, a falta de atividade mineralocorticóide torna essas opções menos eficazes em comparação com o HSS (Mooney e Peterson, 2015).

O HSS é um éster de hidrocortisona ou de cortisol e possui tanto atividades glicocorticóides quanto mineralocorticóides. No entanto, seu efeito é 25% menor que o efeito glicocorticóide da prednisolona e ainda mais inferior do que o efeito mineralocorticóide da fludrocortisona. A administração do HSS é na forma de infusão intravenosa, na dose de 0,5 mg/kg/h, até a normalização da função gastrointestinal. Nas doses recomendadas, ele pode ser utilizado no controle a curto prazo dos pacientes com esta endocrinopatia (Mooney e Peterson, 2015).

A dexametasona ou fosfato sódico de dexametasona, também pode ser utilizado para a correção da crise addisoniana, na dose de 0,5 a 1 mg/kg IV, seguida da repetição a cada 12 horas na dose de 0,05 a 0,1 mg/kg em fluidos IV até que a administração oral de prednisona seja possível, embora em casos graves possam necessitar de doses maiores de glicocorticóides (Mooney e Peterson, 2015; Nelson e Couto, 2015).

O recomendado é evitar a administração de glicocorticóides até que o teste de estimulação com ACTH seja realizado. A terapia com administração de fluidos intravenosos geralmente é suficiente nas primeiras uma ou duas horas, durante a realização do teste de estimulação com ACTH (Nelson e Couto, 2015). Relembrando

que a dexametasona não irá interferir no teste com ACTH e pode ser usada se for utilizado de início a terapia com glicocorticoide (Nelson e Couto, 2015).

Alguns veterinários acreditam que para estabilizar o paciente em crise addisoniana basta realizar fluidoterapia e utilizar glicocorticóide (Klein e Peterson, 2010). No entanto, caso o veterinário opte por fazer suplementação com mineralocorticóides, as medicações existentes atualmente disponíveis para uso concomitante com glicocorticóides, são o pivalato de desoxicorticosterona (DOCP) (como o Zycortal®) e o acetato de fludrocortisona (Florinef®), que são destinados à terapia de manutenção crônica da insuficiência adrenal primária (Nelson e Couto, 2015).

Ao utilizar fluidoterapia adequada e corticóides, em geral, a resposta ao tratamento é boa a excelente nas primeiras 24 a 48 horas. O animal deve receber água e alimentação via oral gradativamente e a terapia de manutenção com mineralocorticoides e glicocorticoides deve ser instituída. Recomenda-se que as concentrações de sódio e potássio circulantes sejam monitoradas, pelo menos no início, de hora em hora e assegurar redução do grau de azotemia e produção de urina apropriada (Mooney e Peterson, 2015; Nelson e Couto, 2015).

2.2.3.2 *Terapia de Manutenção*

Após a estabilização do paciente, faz-se quase sempre necessário a utilização de terapia de manutenção para reposição de glicocorticóide e mineralocorticóide para o restante da vida do paciente. A suplementação com glicocorticoide é geralmente recomendada para todos os cães e gatos com insuficiência adrenal primária. A combinação de mineralocorticoide seletivo, como pivalato de desoxicorticosterona (DOCP), associado a um glicocorticoide semi seletivo (acetato de cortisona ou prednisona) também é recomendada (Mooney e Peterson, 2015).

Como o DOCP não tem atividade glicocorticóide, é preciso utilizá-lo associado a um glicocorticoide (Mooney e Peterson, 2015). Se for escolhido o uso de prednisona para o tratamento de cães estáveis, a dosagem de 0,25 mg/kg/dia deve ser suficiente a longo prazo, mas alguns cães precisam de doses menores que 0,1 mg/kg/dia (Bugbee *et al.*, 2023). Se somente houver prednisolona na apresentação de comprimidos de 5 mg no momento, o acetato de cortisona pode ser uma alternativa mais efetiva na terapia glicocorticóide de manutenção em cães com peso

< 30 kg (Mooney e Peterson, 2015). A dose de DOCP recomendada é 2,2 mg/kg, via intramuscular profunda ou subcutânea em intervalo de 25 dias, entretanto, se o animal estiver estabilizado a dosagem de 1,1 a 1,5 mg/kg costuma manter o paciente controlado (Bugbee *et al.*, 2023). Os ajustes subsequentes são baseados nas concentrações séricas de eletrólitos, medidas nos dias 10 e 25 após a primeira aplicação da medicação (Crivellenti e Borin-Crivellenti, 2023; Nelson e Couto, 2015).

As dificuldades associadas ao uso de DOCP incluem problemas de disponibilidade e os custos associados à necessidade de consultas veterinárias mensais para sua administração. Para minimizar a inconveniência e os custos, pode-se ensinar o proprietário a dar a injeção subcutânea em casa (Nelson e Couto, 2015). Contudo, a cada 3 ou 4 aplicações, o proprietário deve retornar ao veterinário para examinar o animal, medir as concentrações séricas de eletrólitos e realizar nova aplicação da medicação (Nelson e Couto, 2015). É necessário mensurações controladas das concentrações plasmáticas de sódio e potássio, juntamente com a proporção Na:K (Mooney e Peterson, 2015).

Quando o canino estiver com boa saúde e as concentrações séricas de eletrólitos estiverem estáveis, a dose de DOCP administrada pode ser reduzida em 10% inicialmente, e a frequência de administração pode ser diminuída para a cada 21 dias (Nelson e Couto, 2015).

O acetato de fludrocortisona (Florinefe®) é outro suplemento mineralocorticoide comumente utilizado e que apresenta também atividade glicocorticóide própria (Klein e Peterson, 2010). A sua terapia inicia com dosagem de 0,02 mg/kg/dia, por via oral, dividida em duas doses. E as concentrações séricas de eletrólitos devem ser acompanhadas para adequação das dosagens como supracitado (Klein e Peterson, 2010). A dose de acetato de fludrocortisona deve ser maior durante os primeiros seis a 18 meses de terapia, depois, atinge um platô e se estabiliza (Nelson e Couto, 2015).

Nelson e Couto (2015), enfatizam que, aproximadamente 50% dos animais que recebem fludrocortisona não precisam de suplementação de glicocorticóide de forma contínua, somente utilizando em momentos de estresse, enquanto que 10% dos pacientes que utilizam DOCP também não precisam da utilização continuada. A razão mais frequente para a persistência de sinais clínicos apesar do tratamento é a suplementação inadequada de glicocorticóides. Quando saudáveis e em um ambiente não estressante, cães e gatos com insuficiência adrenal geralmente

requerem quantidades mínimas ou nulas de prednisona ou prednisolona. A falta de administração adequada de glicocorticóides pode resultar em letargia, perda de apetite e vômitos (Bugbee *et al.*, 2023).

Quanto a prevenção, esta ainda não está bem elucidada, contudo, para os casos de hipoadrenocorticismo que não são idiopáticos ou imunomediados, necessita-se de cuidados com enfermidades que podem desencadear a doença, como a amiloidose, neoplasias, traumas e coagulopatias, mas principalmente atentar-se às causas iatrogênicas, evitando a suspensão abrupta quanto ao uso crônico de glicocorticóides, cuidados com animais que realizaram adrenalectomia bilateral e a monitoração de animais com hiperadrenocorticismo para que seja empregado a dose correta ao tratamento, evitando a indução do hipoadrenocorticismo (Bugbee *et al.*, 2023; Vargas, 2015).

2.2.4 Prognóstico

O prognóstico para cães e gatos com insuficiência adrenal é geralmente excelente. A maioria dos cães mantêm uma boa qualidade de vida e sua longevidade não é afetada pela condição. Os fatores mais importantes para determinar a resposta a longo prazo ao tratamento incluem a educação do proprietário sobre a doença e sua dedicação à terapia (Greco, 2007; Klein e Peterson, 2010; Vargas, 2015).

3. RELATO DE CASO

Foi atendido no Hospital Veterinário Universitário (HVU), da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), no Rio Grande do Sul, um canino fêmea, sem raça definida (SRD), de 4 anos de idade, pesando 13,8 Kg, castrada, que procurou por atendimento veterinário no local após o encaminhamento de outro médico veterinário na cidade para maiores investigações para entender por qual enfermidade o animal estava acometido. A tutora relatou que havia levado animal em outro veterinário há dois meses com queixa de anorexia, febre, êmese e apatia. Em seguida, a fêmea foi tratada para um quadro de cistite, medicada com doxiciclina por 14 dias e houve melhora do quadro clínico segundo relato da tutora. A tutora não soube informar a dosagem utilizada de doxiciclina. Após 15 dias do ocorrido o animal retornou a apresentar desidratação, inapetência, anorexia, apatia, êmese e fraqueza (animal não conseguia ficar em posição quadrupedal). A tutora procurou por outro serviço

veterinário novamente, desta vez no HVU e, na avaliação inicial de emergência, fizeram o agendamento para o serviço de neurologia do próprio hospital, contudo, como o animal não estava bem, a tutora levou o canino em outro veterinário antes que ocorresse a consulta com o neurologista. No outro estabelecimento, o animal ficou internado, onde realizaram exames como hemograma e bioquímica sérica (Tabela 1 e Tabela 2), além de teste de leishmaniose por sorologia através de ensaio imunoenzimático (ELISA) e reação de imunofluorescência indireta (RIFI), que não foram reagentes. Outro exame realizado foi a pesquisa de hemoparasitas por microscopia direta, em que não encontrou-se presença de parasitas. No hemograma evidenciou-se anemia normocítica hipocrômica e leucocitose por neutrofilia e na bioquímica sérica azotemia e possíveis alterações hepáticas.

Tabela 1 - Resultado do hemograma realizado anteriormente ao atendimento no HVU

HEMOGRAMA		
Parâmetros	Resultado	Intervalo de Referência Canino Adulto
Hemácias	4,65 /μL	5,5 a 8,5 x 1.000.000
Hemoglobina	10,2 g/dL	12,0 a 18,0
Hematócrito	33,7 %	37 a 55
V.G.M	72,47 fL	60 a 77
C.H.G.M	30,27 g/dL	32 a 36
R.D.W	17,9 %	10 a 15
Plaquetas	441.000 / μ L	200.000 a 500.000
Proteína plasmática total	7,5 g/dL	6,0 a 8,0
Leucócitos	18.200 /μL	6.000 a 17.000
Bastonetes	0% / 0 / μ L	0 a 300
Segmentados	76% / 13.832 /μL	3.000 a 11.500
Linfócitos	13% / 2.366 / μ L	1.000 a 4.800
Monócitos	5% / 910 / μ L	150 a 1.350
Eosinófilos	6% / 1.092 / μ L	100 a 1.250
Observação	Hemácias apresentando discreta anisocitose e policromasia e moderada hipocromia	

*Valores destacados evidenciam as alterações identificadas.

Fonte: labmais Análises Veterinárias (2024).

Tabela 2 - Resultado da bioquímica sérica realizada anteriormente ao atendimento no HVU

BIOQUÍMICA SÉRICA		
Parâmetros	Resultado	Intervalo de Referência Canino Adulto
ALT	164 U/L	21 a 102
FA	101 U/L	10 a 96
Creatinina	6,30 mg/dL	0,5 - 1,5 mg/dL
Ureia	228,2 mg/dL	21,4 a 59,92

*Valores destacados evidenciam as alterações identificadas.

Fonte: labmais Análises Veterinárias (2024).

Durante este internamento o animal recebeu fluidoterapia (taxa não informada pela tutora), ceftriaxona (Ceftriona®) 30 mg/Kg, via intravenosa, BID; Tramadol, 3 mg/Kg, via intravenosa, BID; Citrato de maropitant (Cerenia®), 1mg/Kg, SID. Após 4 dias de internamento, novos exames sanguíneos foram realizados (Tabela 3 e Tabela 4), nestes, evidenciou-se anemia normocítica hipocrômica, monocitose, eosinofilia e elevação da enzima ALT.

Passados 5 dias de internação, a paciente recebeu alta hospitalar e receitou-se marbofloxacina (Marbopet®) 6 mg/Kg, meio comprimido, SID; Prednisolona (Prediderm®) 1,5 mg/Kg, 1 comprimido, SID; Suplemento vitamínico (Duprafer®), 1,3 ml, BID, para administração em casa por 14 dias.

Tabela 3 - Resultado do hemograma realizado anteriormente ao atendimento no HVU

HEMOGRAMA		
Parâmetros	Resultado	Intervalo de Referência Canino Adulto
Hemácias	4,38 /μL	5,5 a 8,5 x 1.000.000
Hemoglobina	9,8 g/dL	12,0 a 18,0
Hematócrito	32,0 %	37 a 55
V.G.M	73,06 fL	60 a 77
C.H.G.M	30,63 g/dL	32 a 36
R.D.W	17,1 %	10 a 15
Plaquetas	318.000 / μ L	200.000 a 500.000

Proteína plasmática total	8,9 g/dL	6,0 a 8,0
Leucócitos	14.700 / μ L	6.000 a 17.000
Bastonetes	0% / 0 / μ L	0 a 300
Segmentados	70% / 10.290 / μ L	3.000 a 11.500
Linfócitos	7% / 1.029 / μ L	1.000 a 4.800
Monócitos	14% / 2.058 /μL	150 a 1.350
Eosinófilos	9% / 1.323 /μL	100 a 1.250

*Valores destacados evidenciam as alterações identificadas.

Fonte: labmais Análises Veterinárias (2024).

Tabela 4 - Resultado da bioquímica sérica realizada anteriormente ao atendimento no HVU

BIOQUÍMICA SÉRICA		
Parâmetros	Resultado	Intervalo de Referência Canino Adulto
ALT	119 U/L	21 a 102
Creatinina	1,3 mg/dL	0,5 - 1,5 mg/dL

*Valores destacados evidenciam as alterações identificadas.

Fonte: labmais Análises Veterinárias (2024).

Um mês depois, foram realizados novos exames sanguíneos (Tabela 5 e Tabela 6), nos quais não houveram alterações significativas. Foi realizada ultrassonografia (Figura 5), que evidenciou a diminuição das adrenais, forma mantida com aspecto delgado/afiladas e parênquima hipocogênico, sendo as dimensões de adrenal direita 0,37 cm e adrenal esquerda 0,30 cm (valores de referência mínimos para a largura: 0,6 cm a 0,7 cm), outras alterações não foram evidenciadas.

Tabela 5 - Resultado do hemograma realizado anteriormente ao atendimento no HVU

HEMOGRAMA		
Parâmetros	Resultado	Intervalo de Referência Canino Adulto
Hemácias	5,74 / μ L	5,5 a 8,5 x 1.000.000
Hemoglobina	12,5 g/dL	12,0 a 18,0

Hematócrito	38,4 %	37 a 55
V.G.M	66,90 fL	60 a 77
C.H.G.M	32,55 g/dL	32 a 36
R.D.W	16,4 %	10 a 15
Plaquetas	488.000 / μ L	200.000 a 500.000
Proteína plasmática total	7,5 g/dL	6,0 a 8,0
Leucócitos	9.300 / μ L	6.000 a 17.000
Bastonetes	0% / 0 / μ L	0 a 300
Segmentados	70% / 6.510 / μ L	3.000 a 11.500
Linfócitos	24% / 2.232 / μ L	1.000 a 4.800
Monócitos	5% / 465 / μ L	150 a 1.350
Eosinófilos	1% / 93 /μL	100 a 1.250

Observação Hemácias apresentando discreta hipocromia.
Plasma discretamente hemolisado.

*Valores destacados evidenciam as alterações identificadas.

Fonte: labmais Análises Veterinárias (2024).

Tabela 6 - Resultado da bioquímica sérica realizada anteriormente ao atendimento no HVU

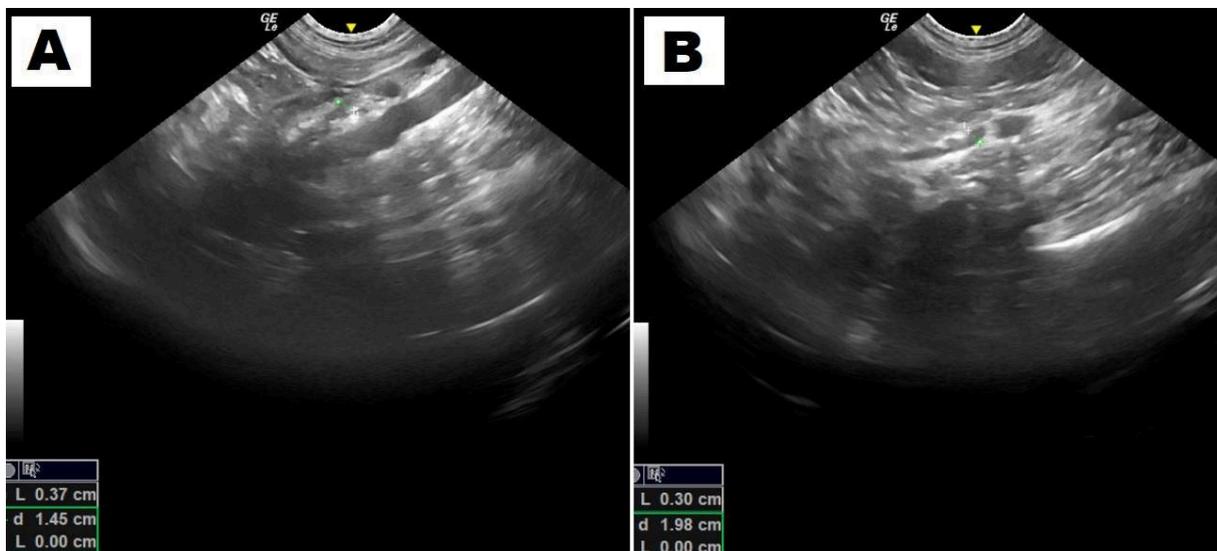
BIOQUÍMICA SÉRICA

Parâmetros	Resultado	Intervalo de Referência Canino Adulto
ALT	47 U/L	21 a 102
FA	10 U/L	10 a 96
Creatinina	1,3 mg/dL	0,5 - 1,5 mg/dL
Ureia	79,8 mg/dL	21,4 a 59,92

*Valores destacados evidenciam as alterações identificadas.

Fonte: labmais Análises Veterinárias (2024).

Figura 5 - Ultrassonografia abdominal evidenciando dimensões reduzidas das glândulas adrenais em paciente canino. A: Glândula adrenal direita e suas dimensões. B: Glândula adrenal esquerda e suas dimensões.



Fonte: Vetinside Ultrassonografia Veterinária (2024).

Dois dias depois da ultrassonografia o animal demonstrou novamente inapetência, êmese após ingestão de alimento ou água e retornou a ficar anoréxica. Diante do quadro, a tutora administrou por conta própria o antiemético de ondansetrona (Vonau®), corticóide prednisolona e adicionou sal na água do canino a fim de realizar uma espécie de soro caseiro. O animal apresentou certa melhora, mas com apetite seletivo.

No atendimento clínico geral presenciado pela estagiária, no HVU, após todos os atendimentos supracitados, a tutora relatou que o animal estava ingerindo prednisolona 1,5 mg/Kg, 1 comprimido, SID, há 3 dias consecutivos, conforme a prescrição que a veterinária já havia fornecido a ela. A queixa principal era de novo quadro de inapetência, fraqueza, apatia e êmese. A tutora descreveu que o animal estava com polidipsia e poliúria, porém, como o animal vive em pátio com grama, a tutora não soube informar aspectos da urina e não percebeu diarreia. A alimentação fornecida para o canino era ração e petiscos de moela ou fígado de frango. Além disso, a tutora relatou que as primeiras crises ocorreram após o principal tutora do animal ir morar em outro país. Dois dias antes da consulta clínica no HVU, havia sido realizado outro exame de bioquímica sérica para avaliação de creatinina (Tabela 7), que demonstrou-se elevada, além da dosagem dos eletrólitos sódio e potássio

(Tabela 8), que evidenciou hiponatremia e hipercalemia, obtendo-se a relação Na:K de 13.

Tabela 7 - Resultado da bioquímica sérica realizado dois dias antes do primeiro atendimento no HVU

BIOQUÍMICA SÉRICA		
Parâmetros	Resultado	Intervalo de Referência Canino Adulto
Creatinina	7,9 mg/dL	0,5 - 1,5 mg/dL

*Valores destacados evidenciam as alterações identificadas.

Fonte: labmais Análises Veterinárias (2024).

Tabela 8 - Resultado da avaliação dos eletrólitos realizado dois dias antes do primeiro atendimento no HVU.

ELETRÓLITOS		
Parâmetros	Resultado	Intervalo de Referência Canino Adulto
Sódio	122,47 mmol/L	140 - 155 mmol/L
Potássio	9,00 mmol/L	3,68 - 5,8 mmol/L
Relação Na:K	13,60 mmol/L	27 - 40 mmol/L

*Valores destacados evidenciam as alterações identificadas.

Fonte: labmais Análises Veterinárias (2024).

No exame físico geral, o animal estava magro, alerta perante o nível de consciência, desidratação leve (5%), mucosas rosa-pálidas, tempo de preenchimento capilar de 3 segundos, frequência cardíaca de 100 bpm, frequência respiratória de 24 mpm, temperatura retal 38,9°C, pulso femoral normocinético, e nível glicêmico de 107 mg/dL (valores de referência 60 a 120 mg/dL). Em seguida, o animal foi internado e realizou-se nova coleta de sangue para avaliação de ureia e creatinina (Tabela 9), no qual ambas estavam elevadas.

Tabela 9 - Resultado da bioquímica sérica realizado no dia do primeiro atendimento no HVU

BIOQUÍMICA SÉRICA		
Parâmetros	Resultado	Intervalo de Referência Canino Adulto

Creatinina	1,9 mg/dL	0,5 - 1,5 mg/dL
Ureia	116 mg/dL	21,4 - 59,92 mg/dL

*Valores destacados evidenciam as alterações identificadas.

Fonte: Hospital Veterinário Universitário - UFSM (2024).

Durante o internamento, alguns procedimentos precisaram ser realizados na tentativa de melhorar o quadro do animal com suspeita de hipoadrenocorticismo. Foi realizada a fluidoterapia com solução fisiológica de 0,9%, na taxa de 50 ml/h. Iniciou-se a prescrição de um protocolo medicamentoso com Prednisona 0,3 mg/Kg, via Oral, SID; citrato de maropitant (Cerenia®), 1mg/Kg, via intravenosa, SID, além da utilização de acetato de fludrocortisona 0,01 mg/Kg (manipulado), via oral, BID, ou então a apresentação comercial (Florinefe®) 0,01 mg/Kg, 1 comprimido e meio, via oral, BID. Apesar da prescrição, o Florinefe não foi administrado durante o período de internação porque a tutora não levou a medicação. Inicialmente na internação, o animal estava alerta, urinando normalmente, porém, não aceitou alimentação. Sete horas após o início da internação, a taxa de fluidoterapia foi alterada para 30 ml/h. No dia seguinte, o paciente aceitou alimentação pastosa, estava alerta, porém sem eliminação de fezes ou urina, demais parâmetros fisiológicos estavam dentro da normalidade. Neste mesmo dia a paciente recebeu alta da internação e, com isso, foi prescrito para uso contínuo o acetato de fludrocortisona 0,01 mg/Kg (manipulado), via oral, BID, ou então, a utilização da apresentação comercial (Florinefe®) 0,01 mg/Kg, 1 comprimido e meio, via oral, BID, além de prednisona 0,3 mg/Kg, 1 comprimido, via oral, SID, ambos até novas recomendações.

Quinze dias após a primeira consulta clínica no HVU, o animal retornou para acompanhamento e dosagem de eletrólitos sódio e potássio (Tabela 10). A relação entre sódio:potássio foi 30, estando dentro da normalidade. Na consulta, a paciente estava bem, pesando 15,2Kg, ativa, sem êmese, alimentando-se normalmente, ingerindo água e sem outros possíveis sinais clínicos, segundo o relato da tutora. Não foram encontrados achados significativos no exame físico geral de nível de consciência, frequência cardíaca e respiratória, temperatura retal, tempo de preenchimento capilar, coloração de mucosas, linfonodos e hidratação. Tutora relatou que está administrando acetato de fludrocortisona manipulado para seu animal.

Tabela 10 - Resultado da avaliação dos eletrólitos realizado no 15º dia após o primeiro atendimento no HVU

ELETRÓLITOS		
Parâmetros	Resultado	Intervalo de Referência Canino Adulto
Sódio	134,32 mmol/L	140 - 155 mmol/L
Potássio	4,40 mmol/L	3,68 - 5,8 mmol/L
Relação Na:K	30,52 mmol/L	27 - 40 mmol/L

*Valores destacados evidenciam as alterações identificadas.

Fonte: Hospital Veterinário Universitário - UFSM e labmais Análises Veterinárias (2024).

Vinte e sete dias após a primeira consulta clínica no HVU, o animal retornou para acompanhamento de nova dosagem de sódio e potássio (Tabela 11). Na anamnese o animal estava bem, segundo relato da tutora, assim como na consulta anterior e no exame físico geral não foram encontrados achados significativos no exame físico geral de nível de consciência, frequência cardíaca e respiratória, temperatura retal, tempo de preenchimento capilar, coloração de mucosas, linfonodos e hidratação. Tutora relatou que está administrando acetato de fludrocortisona manipulado para seu animal.

Tabela 11 - Resultado da avaliação dos eletrólitos realizado no 27º dia após o primeiro atendimento no HVU

ELETRÓLITOS		
Parâmetros	Resultado	Intervalo de Referência Canino Adulto
Sódio	127,77 mmol/L	140 - 155 mmol/L
Potássio	4,65 mmol/L	3,68 - 5,8 mmol/L
Relação Na:K	27,5 mmol/L	27 - 40 mmol/L

*Valores destacados evidenciam as alterações identificadas.

Fonte: Hospital Veterinário Universitário - UFSM e labmais Análises Veterinárias (2024).

A paciente estava hiponatrêmica, porém, a relação entre sódio e potássio foi 27, estando dentro da normalidade. Até o momento, a tutora segue com o tratamento para controle do hipoadrenocorticism, sem novas queixas de piora clínica da paciente.

4. DISCUSSÃO

O hipoadrenocorticismo é incomum em cães, mas acomete principalmente fêmeas, com idade variada, mas tende a acometer animais entre 4 a 5 anos, e qualquer raça pode ser acometida (Greco, 2007; Panciera D.L., Carr A.P., 2007 *apud* Romão e Antunes, 2012). O presente caso relatado está de acordo com o que a literatura cita, tratando-se de um canino fêmea, de 4 de idade e sem raça definida.

O hipoadrenocorticismo é uma doença de difícil diagnóstico, pela variabilidade de sinais clínicos que um animal acometido pode desenvolver e demonstrar, que são facilmente confundidos com outras enfermidades (Klein e Peterson, 2010; Romão e Antunes, 2012). O caso em questão, também foi confuso inicialmente, tendendo ao diagnóstico de outras enfermidades como as de origem neurológica ou também renal. Inicialmente, os sinais clínicos levaram o clínico ao diagnóstico de infecção urinária, contudo, não é possível confirmar se tratava-se mesmo de uma cistite ou se eram os primeiros sinais demonstrados para um quadro de hipoadrenocorticismo, uma vez que, eram alterações que cursam com os sinais da endocrinopatia em questão, porém, nenhum exame mais específico que confirme a cistite ou a descarte, foi realizado.

No presente relato de caso, o canino fêmea demonstrou alguns sinais que corroboram com as descrições literárias, como depressão, perda de peso, hiporexia, êmese, fraqueza, desidratação, além de hipercalemia, azotemia, hipercalemia, hiponatremia e tempo de preenchimento capilar prolongado (Greco, 2007; Mooney, 2007; Vargas, 2015). Outros dois sinais clínicos presentes foram a poliúria e a polidipsia compensatória. São sinais comuns a algumas afecções, porém também podem estar presentes do hipoadrenocorticismo devido a diminuição das concentrações de aldosterona que diminuem a excreção de potássio e em perda excessiva de sódio e água, levando aos sinais aqui relatados (Panciera D.L., Carr A.P., 2007 *apud* Romão e Antunes, 2012). A deficiência mineralocorticóide também resulta em desidratação, prejuízo da função neuromuscular e distúrbios de condução cardíaca devido a hipercalemia (Panciera D.L., Carr A.P., 2007 *apud* Romão e Antunes, 2012). No paciente em questão, não foi identificado bradicardia, embora estivesse hipercalemática, entretanto, alguns sinais clínicos e achados de exames físicos e laboratoriais não puderam ser analisados visto que o HVU não possuía acesso total a tudo o que foi vivenciado antes do atendimento no hospital universitário, baseando-se em relato da tutora e na descrição do encaminhamento

que o veterinário anterior havia realizado. Destaca-se também que nem todos os cães com tal enfermidade irão apresentar frequências cardíacas anormais (Nelson e Couto, 2015). Não obstante, o animal chegou na consulta realizada no HVU já fazendo uso de medicação, principalmente uso de prednisolona, que pode ter mascarado algumas manifestações clínicas.

No hipoadrenocorticismo primário, não é raro o quadro clínico com sinais de melhora alternados por agravamento das manifestações (Emanuelli *et al.*, 2007; Mooney e Peterson, 2015). Isto pode ter sido outro impeditivo no presente relato, já que o animal apresentava sinais clínicos, porém respondia bem aos tratamentos que eram realizados, isso pode ter sugerido ao clínico de que o tratamento estava correto. Contudo, este curso da doença em que há aparecimento e desaparecimento dos sinais clínicos pode ser um indicativo de tratar-se de hipoadrenocorticismo, podendo ser explicado pela lenta destruição do córtex adrenal, que consegue responder apenas a algumas demandas fisiológicas (Basso *et al.*, 2013).

Outro ponto interessante, é que a tutora menciona em certo momento da anamnese, que o verdadeiro tutor do animal com quem o animal possuía estima, havia ido morar em outro país um pouco antes do animal começar a apresentar sinais clínicos. Isto pode não ser uma coincidência, já que o hipoadrenocorticismo pode exacerbar-se agudamente após episódio estressante, como hospedagens indesejadas, mudanças no estilo de vida ou mudanças para outras casas (Klein e Peterson, 2010).

Os achados hematológicos comuns a doença são a anemia normocítica normocrômica (não regenerativa) de caráter leve, a ausência de leucograma de estresse e presença de linfocitose e/ou eosinofilia (Bugbee *et al.*, 2023; Greco, 2007; Klein e Peterson, 2010). No presente caso relatado a anemia foi evidenciada nas primeiras duas crises em que se fez exames de hemograma, mas eram normocíticas hipocrômicas, entretanto, para saber se a anemia é regenerativa ou não, somente com a contagem de reticulócitos, que não foi realizada. A anemia pode ser resultante da supressão da medula óssea que ocorre na falta de glicocorticóides (Klein e Peterson, 2010). Importa ressaltar que a hemoconcentração pela desidratação pode mascarar a anemia, mas desaparece se o animal for hidratado (Klein e Peterson, 2010). Eventos de linfocitose não foram encontrados, porém, no hemograma realizado durante o primeiro internamento do animal, foi possível identificar eosinofilia e percebe-se ausência de leucograma de estresse.

O paciente também apresentou azotemia e hipercalemia, o que pode ser confundido com insuficiência renal aguda, entretanto, a azotemia pré-renal pode ser justificada pelo quadro de redução da perfusão renal devido à hipovolemia e pela diminuição da TFG (Klein e Peterson, 2010; Panciera D.L., Carr A.P., 2007 *apud* Romão e Antunes, 2012). A azotemia pré-renal costuma estar presente em 66% a 95% dos cães com hipoadrenocorticismo primário (Klein e Peterson, 2010).

No que se refere às enzimas hepáticas que foram mensuradas, tanto ALT quanto FA apresentaram-se elevadas nas primeiras análises de bioquímica sérica, estas alterações podem ser encontradas no hipoadrenocorticismo (Bugbee *et al.*, 2023; Emanuelli *et al.*, 2007).

O hipoadrenocorticismo primário necessita para seu diagnóstico, da associação entre achados da anamnese, de exame físico, achados clínico-patológicos e de anormalidades eletrolíticas, porém, é o teste de estimulação com ACTH que de fato confirma o diagnóstico (Bugbee *et al.*, 2023). Em relação a suspeita diagnóstica do animal aqui relatado, a suspeita inicial de leishmaniose é conveniente, já que a clínica situa-se em Santa Maria, uma cidade com muitos casos já diagnosticados da enfermidade zoonótica, e pelos sinais clínicos semelhantes, como apatia, êmese, perda de peso, palidez de mucosas e insuficiência renal (CRMV, 2015).

No que diz respeito aos eletrólitos, a mensuração de sódio e potássio bem como realizar a relação entre eles é fundamental. A redução nessa relação, que normalmente varia de 27:1 a 40:1, torna-se um dos achados laboratoriais clássicos de hipoadrenocorticismo primário (Emanuelli *et al.*, 2007). Um dos achados mais importantes para o presente relato que levou ao diagnóstico de hipoadrenocorticismo, foi justamente esta relação de Na:K. Para Greco (2007), a relação sódio:potássio menor que 20 para 1 é um fator altamente sugestivo para o diagnóstico de hipoadrenocorticismo primário. No caso ora relatado, a relação estava menor do que 20, sendo o valor 13,60 mmol/L.

Analisar separadamente os valores de sódio e potássio também são interessantes, pacientes com hipoadrenocorticismo costumam possuir concentrações de sódio inferiores a 135 mmol/l, enquanto que o teor de potássio costuma ser maior que 5,5 mmol/l (Mooney e Peterson, 2015). Estes valores também foram encontrados no caso relatado.

Outro achado que foi importante para nortear ao diagnóstico da afecção, foi através da ultrassonografia, que evidenciou as duas glândulas adrenais com tamanhos inferiores ao que existe como referência, sendo a largura normal de aproximadamente 0,6 a 0,7 cm (Kealy, McAllister e Graham, 2012), porém os valores eram inferiores a estes, sugerindo o hipoadrenocorticismo como possível causadora de tal alteração. Kealy, McAllister e Graham (2012), explicam que as adrenais pequenas também podem resultar do uso de medicação esteróide. Neste relato, os valores mensurados para as glândulas adrenais foram de 0,37 cm para a adrenal direita, e 0,30 cm para a adrenal esquerda, corroborando ao que a literatura traz. Como mencionado anteriormente, adrenais pequenas também podem assim estar devido ao uso de medicação esteróide, sendo assim, foi sugerido a repetição do exame ultrassonográfico sem utilização prévia de corticóides, uma vez que, a paciente já havia utilizado tal medicação por um tempo, porém, este exame não foi repetido até o presente momento.

O teste de estimulação com ACTH é o teste funcional de eleição para o diagnóstico definitivo, no entanto, ele não foi realizado no caso ora relatado. O diagnóstico foi baseado na anamnese, nos achados do exame físico, no resultado da ultrassonografia, no hemograma e bioquímica sérica, além dos eletrólitos e a sua relação. O histórico também foi fundamental para o diagnóstico, uma vez que, o animal utilizou algumas vezes a prednisolona seguida da rápida melhora clínica, o que levantou fortemente a suspeita da enfermidade, que tende a estabilizar-se rapidamente assim que o animal repõe em algum nível os glicocorticóides ou ainda reage significativamente ao início da fluidoterapia. O teste de estimulação com ACTH ainda não é de fácil acesso para a realidade brasileira, já que a obtenção do produto para o Brasil, é dependente da variação da taxa cambial do dólar (Vargas, 2015). Não obstante, o local em que o estágio foi realizado é propriedade da universidade pública e seu público-alvo são pessoas de baixa renda. Outra observação importante, é que para a realização do teste com ACTH, o único glicocorticóide que poderia estar sendo utilizado nos momentos das medições, é a dexametasona, entretanto, o animal em questão já estava utilizando a prednisolona há 3 dias, que é um corticoide que pode acabar sendo mensurado no ensaio de cortisol (Klein e Peterson, 2010), além disso, para realizar a troca de corticóide necessitaria-se de 48 a 72 horas anteriores às mensurações do teste, o que poderia acarretar em consequências consideráveis para a saúde do paciente (Vargas, 2015).

No que tange o tratamento, o início rápido da terapia é vital e deve ser baseado inicialmente na correção da hipotensão e hipovolemia (Basso *et al.*, 2013). Como a terapêutica foi logo realizada no paciente, tornou-se fundamental para estabilização do quadro do animal que poderia agravar rapidamente. Com a fluidoterapia, foi restabelecido o volume intravascular e, conseqüentemente, a perfusão tecidual. Assim como inferido por Nelson e Couto (2015), para o tratamento inicial do paciente, foi instituído uma fonte imediata de glicocorticóides, para evitar complicações como o choque, e neste caso, optou-se pela prednisona. O fluido de escolha foi a solução fisiológica de 0,9%, considerando que a literatura cita esta solução como a de escolha (Basso *et al.*, 2013). Além disso, a escolha pelo NaCl 0,9% deu-se para correção dos níveis de sódio sem que os níveis de potássio elevassem ainda mais, o que pode ocorrer ao optar por soluções como ringer lactato em pacientes eucalêmicos (Mooney e Peterson, 2015). A reposição de mineralocorticóides, através da utilização de acetato de fludrocortisona, não foi realizada no período da internação (24 horas), porque a tutora não levou esta medicação que necessitava da compra externa ao HVU, porém, após o animal ir para casa iniciou-se esta terapia através da manipulação do princípio ativo. Alguns veterinários acreditam que para estabilizar a crise addisoniana basta realizar fluidoterapia e utilizar glicocorticóide, porém, a suplementação com mineralocorticóide não é descartada (Klein e Peterson, 2010).

A medicação prescrita no presente relato, foi o acetato de prednisona sendo esta recomendada pela literatura, desde que faça-se complementação de mineralocorticoide (Mooney e Peterson, 2015). Neste caso, recomendou-se associação com fludrocortisona, contudo, foi informado para a tutora da possibilidade de uso do Zycortal®, medicação esta que é recentemente utilizada no Brasil, e esta permite a sua aplicação subcutânea a cada 25 dias e pode tornar-se economicamente mais viável. Em um estudo de dois caninos com hipoadrenocorticism, foi empregado a utilização de DOCP (Zycortal®) e percebeu-se que a eficácia com seu uso, associado a prednisolona, foi superior ao uso de fludrocortisona para o controle eletrolítico e redução dos efeitos colaterais nos dois pacientes (Silva, Nhanharelli e Fonseca, 2023). Ademais, o Zycortal® demonstra possuir taxas de êxito clínico superiores a 80%, não sendo inferior a outras medicações no decorrer do tratamento crônico (Dechra Veterinary Products, 2016).

É necessário a mensuração eletrolítica e novo exame clínico 10 e 25 dias após o início do tratamento (Crivellenti e Borin-Crivellenti, 2023). A paciente deste relato retornou 15 dias após início da terapia, apresentando-se bem clinicamente e, na mensuração dos eletrólitos sanguíneos, a relação de sódio:potássio estava controlada e do 25º dia também. Os níveis de sódio, no entanto, ainda estavam abaixo da normalidade em ambos os dias. Estes valores diminutos, assim estavam, possivelmente, porque as glândulas adrenais permanecem comprometidas, portanto, talvez os níveis nunca fiquem completamente normalizados para estes pacientes. Tendo em vista isso, não optou-se pelo ajuste de dose. Crivellenti e Borin-Crivellenti (2023), explicam que não há necessidade de ajuste para pacientes que estiverem com hemogramas controlados e com a proporção Na:K controlada, porém, as concentrações plasmáticas de sódio e potássio devem ser levadas em consideração. No entanto, o animal também não demonstrava estar clinicamente instável, apresentando comportamentos normais, sendo assim, um cão contente, esperto e parecendo estar controlado não deve ser submetido a vários testes e ajustes de dosagens (Mooney e Peterson, 2015).

5. CONCLUSÃO

Diante do exposto, pode-se concluir com este relato que o hipoadrenocorticismismo é uma condição complexa e de difícil diagnóstico, perante os diversos sinais clínicos que o animal acometido pode demonstrar. Ter em mente esta suspeita inicial e iniciar a terapia de imediato, foram fundamentais para o prognóstico do paciente, evitando o avanço da afecção e até mesmo o óbito. Para chegar a suspeita patológica, foi imprescindível a anamnese minuciosa, associada ao histórico descrito pela tutora e pela carta de encaminhamento, além do exame físico e exames complementares. Apesar da impossibilidade de realizar o teste de estimulação de ACTH, outros achados tornaram o diagnóstico possível, seguida da observação do efeito positivo do tratamento empregado. Para o futuro, é necessário o acompanhamento deste paciente, realizando consultas regulares, monitorando os eletrólitos, evitando episódios estressantes, além de esclarecer ao tutor a importância do acompanhamento e da utilização contínua das medicações, com o objetivo de manter controlada a enfermidade e prolongar a vida deste animal.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAMSOHN, Paulo Alexandre. **Glândulas Endócrinas**. In: JUNQUEIRA, Luiz Carlos; CARNEIRO, José. *Histologia Básica*. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 385-426.
- BASSO, Paula Cristina *et al.* **Manejo emergencial do hipoadrenocorticismo em cão: relato de caso**. *Revista de Ciências Agroveterinárias*, Lages, v. 13, p. 9-10, 2013.
- BUDRAS, Klaus-Dieter *et al.* *Anatomia do Cão: texto e atlas*. 5. ed. Barueri: Manole, 2012. 231 p.
- BUGBEE, Andrew *et al.* **2023 AAHA Selected Endocrinopathies of Dogs and Cats Guidelines**. *Journal Of The American Animal Hospital Association*, [S.L.], v. 59, n. 3, p. 113-135, 1 maio 2023. American Animal Hospital Association. <http://dx.doi.org/10.5326/jaaha-ms-7368>.
- CRIVELLENTI, Leandro Z.; BORIN-CRIVELLENTI, Sofia. **Casos de Rotina: em medicina veterinária de pequenos animais**. 3. ed. São Paulo: Medvet, 2023. 1248 p.
- CORREIA, Paula Priscila *et al.* **HIPOADRENOCORTICISMO EM CÃES**. *Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública*, [S.L.], v. 3, n. 2, p. 125, 19 abr. 2017. Universidade Estadual de Maringá. <http://dx.doi.org/10.4025/revcivet.v3i2.34076>.
- CRMV (Paraná). **Manual Técnico de Leishmanioses Caninas**. 2015. 44 p.
- DECHRA VETERINARY PRODUCTS (Espanha). **A Doença de Addison: zycortal no tratamento do hipoadrenocorticismo**. Barcelona: Dechra, 2016.
- DYCE, K.M.; SACK, W.O.; WENSING, C.J.G. **TRATADO DE ANATOMIA VETERINÁRIA**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
- EMANUELLI, Mauren Picada *et al.* **Hipoadrenocorticismo primário em um cão**. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 37, n. 5, p. 1484-1487, out. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-84782007000500045>.
- GRECO, Deborah S.. Hypoadrenocorticism in Small Animals. **Clinical Techniques In Small Animal Practice**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 32-35, fev. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ctsap.2007.02.005>.
- KEALY, J. Kevin; MCALLISTER, Hester; GRAHAM, John P.. **Radiografia e Ultrassonografia do Cão e do Gato**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
- KEMPPAINEN, Robert J.; BEHREND, Ellen. **Adrenal Physiology**. *Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice*, [S.L.], v. 27, n. 2, p. 173-186, mar. 1997. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0195-5616\(97\)50026-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0195-5616(97)50026-x).

KLEIN, Bradley G.. **Cunningham tratado de fisiologia veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

KLEIN, Susan C.; PETERSON, Mark E.. **Canine hypoadrenocorticism: Part I**. Canadian Veterinary Medical Association, [S. L.], v. 1, n. 51, p. 63-69, jan. 2010.

KLEIN, Susan C.; PETERSON, Mark E.. **Canine hypoadrenocorticism: Part II**. Canadian Veterinary Medical Association, [S. L.], v. 2, n. 51, p. 179-184, fev. 2010.

KÖNIG, Horst Erich; LIEBICH, Hans-Georg. **Anatomia dos animais domésticos: texto e atlas colorido**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

MEEKING, Susan. **Treatment of Acute Adrenal Insufficiency. Clinical Techniques In Small Animal Practice**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 36-39, fev. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ctsap.2007.02.006>.

MOONEY, Carmel T. 32nd **World Small Animal Veterinary Congress**. 2007. WSAVA, Sydney.

MOONEY, Carmel T.; PETERSON, Mark E.. **Manual de endocrinologia em cães e gatos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. 423 p. BSAVA.

NELSON, Richard W.; COUTO, C. Guillermo. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. 4442 p.

PETERSON, M. E.; KINTZER, P. P.; KASS, P. H.. **Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases (1979-1993)**. Journal Of The American Veterinary Medical Association, New York, v. 208, n. 1, p. 85-91, jan. 1996.

REECE, William O. *et al.* **Dukes | Fisiologia dos animais domésticos**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

RODRIGUES, Ana Marta Castelão. **Alterações Eletrolíticas no Hipoadrenocorticismo Canino: estudo de 10 casos clínicos**. 2017. 57 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2017.

ROMÃO, Felipe Gazza; ANTUNES, Mariana Isa Poci Palumbo. **Hipoadrenocorticismo em cães: revisão**. Veterinária e Zootecnia, Botucatu, v. 19, n. 1, p. 44-54, mar. 2012.

SANTANA, Ana Paula Álvaro. **Hipoadrenocorticismo primário no cão: estudo retrospectivo de 10 casos clínicos**. 2009. 74 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2009.

SILVA, Isabelle Alves da; NHANHARELLI, Juliana de P.; FONSECA, Vanessa U. da. **Deoxycorticosterone pivalate in the control of canine hypoadrenocorticism – case reports**. Clínica Veterinária, [S.L.], v. , n. 163, p. 36-45, 1 mar. 2023. Revista Clínica Veterinária. <http://dx.doi.org/10.46958/rcv.2023.xxviii.n.163.p.36-45>.

VARGAS, Alessandra Martins. **Hipoadrenocorticismo**. In: JERICÓ, Márcia Marques; KOGIKA, Márcia Mery; ANDRADE NETO, João Pedro de. Tratado de medicina interna de cães e gatos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. Cap. 189. p. 5147-5157.