



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO - UFRPE**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO (ESO),  
REALIZADO NA CLÍNICA VETERINÁRIA CANIS E CATUS ESPECIALIDADES  
(NATAL - RN)**

**HIPOADRENOCORTICISMO CANINO: RELATO DE CASO**

**IZADORA NUNES DE CARVALHO DA SILVA**

**RECIFE, PERNAMBUCO**

**2022**



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO - UFRPE**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO (ESO),  
REALIZADO NA CLÍNICA VETERINÁRIA CANIS E CATUS ESPECIALIDADES,  
(NATAL/RN)**

**HIPOADRENOCORTICISMO CANINO: RELATO DE CASO**

Trabalho realizado como exigência parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina Veterinária, sob supervisão da Médica Veterinária Kamylla Moura Gadêlha e orientação da Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Edna Michelly de Sá Santos.

RECIFE, PERNAMBUCO

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Sistema Integrado de Bibliotecas  
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

S586r Silva, Izadora Nunes de Carvalho da  
RELATÓRIO DE ESTÁGIO SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO (ESO), REALIZADO NA CLÍNICA  
VETERINÁRIA CANIS ECATUS ESPECIALIDADES (NATAL - RN): HIPOADRENOCORTICISMO CANINO:  
RELATO DE CASO / Izadora  
Nunes de Carvalho da Silva. - 2022.  
64 f. : il.

Orientadora: Edna Michelly de Sa Santos.  
Inclui referências.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Bacharelado em  
Medicina Veterinária, Recife, 2022.

1. endocrinologia. 2. adrenais. 3. hipoadrenocorticismo. 4. doença de Addison. I. Santos, Edna Michelly de Sa,  
orient. II. Título

---

CDD 636.089

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO - UFRPE**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**HIPOADRENOCORTICISMO CANINO: RELATO DE CASO**

Trabalho de conclusão de curso elaborado por:

**IZADORA NUNES DE CARVALHO DA SILVA**

Aprovado em 11 de outubro de 2022

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Profª Drª Edna Michelly de Sá Santos**

Departamento de Medicina Veterinária da UFRPE

---

**MV. Kamylla Moura Gadêlha**

Clínica Veterinária Canis e Catus Especialidades

---

**MV. Anderson Ramos da Silva**

Clínica Veterinária e Pet Shop Bixo's

*Dedico este trabalho aos meus pais. Sem vocês,  
nada disso seria possível.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me concedido força, saúde e sabedoria para que eu pudesse chegar até aqui.

Aos meus pais, Maria Betânia e Izaías, por todo esforço que fizeram e fazem diariamente para que eu me tornasse quem eu sou hoje e por quem ainda serei. Por todo carinho, por todo consolo, por cada abraço, por cada ligação enquanto estive longe, por cada conselho, por tudo. Jamais serei capaz de escrever ou fazer algo que possa expressar genuinamente a gratidão e o amor que eu tenho por vocês dois.

Ao meu irmão, Danilo, por ter sido sempre um alívio cômico na minha rotina.

Aos meus demais familiares, mas em especial às minhas avós Terezinha e M<sup>a</sup> José e à minha Tia Mana, que sempre teve um carinho de segunda mãe por mim.

Ao meu namorado, Paulo, pelo companheirismo de anos, pelo suporte, por toda paciência e por ser meu refúgio. Para sempre grata por nós dois.

Aos meus amigos de faculdade, em especial a Malu, Esdras, João e Mateus. Obrigada pela parceria, pelas conversas, pelos lanches no Raul, por todos os almoços no RU, por todos os seminários juntos. A graduação não foi um período fácil, mas com vocês foi muito mais leve.

A Professora Edna Michelly, por ter aceitado o convite para ser orientadora deste trabalho e por ser responsável por ministrar uma das melhores disciplinas da graduação.

Ao meu mentor, Dr. Anderson Ramos, por acreditar em mim, por todo carinho, por me ensinar diariamente e por me dar oportunidades às quais serei eternamente grata.

A toda equipe da Clínica Veterinária Bixo's, que foi onde realmente conheci a medicina veterinária na prática e fiz amigos e colegas de profissão que levarei pra vida toda. Em especial, ao Dr. Bruno, Dra. Silvana, Dra. Tamarah, Dra. Yasmim, Nicolas e Renata, obrigada por tudo!

A Helena e Vivi, por nossa amizade, por todas as conversas, por todos os desabafos, por todas as risadas, por todo aprendizado compartilhado e por todo companheirismo.

A Mariana, amiga cuja distância nunca foi motivo para que ela deixasse de se fazer presente na minha rotina há tantos anos.

A Dra. Kamylla Gadêlha, que se mostrou incrível como profissional nessa área linda que é a Endocrinologia. Acompanhar sua rotina só enfatizou o sentimento que eu já possuía em seguir nessa área. Entretanto, agradeço principalmente a como ela é como pessoa, por sempre ter sido incrível, acolhedora, preocupada e bem humorada.

Aos principais responsáveis para que eu tenha escolhido essa profissão, os meus animais: Thor, Nina, Apollo e Bibi. Apollo foi o cachorro que me fez querer ser veterinária e todos os outros me deram certeza de que fiz a escolha certa.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram na minha graduação, deixo o meu muito obrigada!

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b>	Clínica Veterinária Canis e Catus – Fachada.....	19
<b>Figura 2:</b>	Certificado <i>Cat Friendly Practice</i> concedido à Clínica Veterinária Canis e Catus Especialidades.....	20
<b>Figura 3:</b>	Sala de espera exclusiva para caninos.....	21
<b>Figura 4:</b>	Sala de espera exclusiva para felinos.....	21
<b>Figura 5A:</b>	Sala de internamento exclusiva para caninos.....	21
<b>Figura 5B:</b>	Sala de internamento exclusiva para caninos.....	21
<b>Figura 6:</b>	Sala de internamento exclusiva para felinos.....	22
<b>Figura 7:</b>	Laboratório da Clínica Veterinária Canis e Catus.....	22
<b>Figura 8A:</b>	Consultório médico utilizado para os atendimentos do setor de Endocrinologia e Metabologia da Clínica Veterinária Canis e Catus.....	23
<b>Figura 8B:</b>	Consultório médico utilizado para os atendimentos do setor de Endocrinologia e Metabologia da Clínica Veterinária Canis e Catus.....	23
<b>Figura 9A:</b>	Consultório exclusivo para o atendimento de felinos.....	23
<b>Figura 9B:</b>	Consultório exclusivo para o atendimento de felinos.....	23
<b>Figura 10A:</b>	Centro cirúrgico da Clínica Veterinária Canis e Catus.....	24
<b>Figura 10B:</b>	Sala de antisepsia do centro cirúrgico da Clínica Veterinária Canis e Catus, onde o cirurgião e auxiliares realizam antisepsia dos membros.....	24
<b>Figura 11:</b>	Ilustração da glândula adrenal e suas respectivas porções: Córtex adrenal e medula adrenal.....	31
<b>Figura 12:</b>	Esquematização da cascata de secreção do cortisol.....	34
<b>Figura 13:</b>	Regulação da secreção dos glicocorticóides e feedbacks no eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal.....	35
<b>Figura 14A:</b>	Corte transversal da adrenal de um cão saudável.....	37
<b>Figura 14B:</b>	Corte transversal da adrenal de um cão com hipoadrenocorticism.....	37
<b>Figura 15:</b>	Paciente no primeiro dia de atendimento apresentando ECC 3/9, desidratação, focos alopécicos, costelas visíveis e reentrância abdominal acentuada.....	50
<b>Figura 16:</b>	Mucosa oral moderadamente hipocorada.....	50
<b>Figura 17:</b>	Antes e depois do início do tratamento com DOCP e com Prednisolona....	53



**Figura 18 e** Crescimento piloso em áreas que anteriormente apresentavam alopecia 54  
**19:** focal..... ..

## LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

<b>Gráfico 1:</b>	Estatística em percentual de acordo com a razão principal dos atendimentos.....	25
<b>Gráfico 2:</b>	Natureza das manifestações clínicas dos pacientes nos atendimentos de Clínica Geral acompanhados no período de 01 de julho a 16 de setembro de 2022.....	25
<b>Gráfico 3:</b>	Casuística dos atendimentos endocrinológicos, considerando diagnósticos fechados e suspeitas clínicas.....	26
<b>Gráfico 4:</b>	Incidência de raças caninas nos atendimentos endocrinológicos no período do ESO.....	26
<b>Tabela 1:</b>	Levantamento do número total de atendimentos no período do ESO, de 01 de julho a 2022 a 16 de setembro de 2022, separando em sexo e espécie.....	27
<b>Tabela 2:</b>	Relação de suspeitas descartadas ou sugestão de monitoramento periódico devido a sinais clínicos intensamente sugestivos de endocrinopatia.....	28
<b>Tabela 3:</b>	Protocolos de alteração em doses glicocorticóides dos pacientes portadores de HpAC em situações estressantes. Adaptado de Sieber-Ruckstuhl, 2022.....	46
<b>Tabela 4:</b>	<i>Guidelines</i> para o manejo da dose de DOCP baseado no monitoramento eletrolítico. Adaptado de Sieber-Ruckstuhl, 2022.....	47
<b>Tabela 5:</b>	Ionograma de canina SRD durante internação prévia.....	49
<b>Tabela 6:</b>	Ionograma de canina SRD após três dias de internação.....	49
<b>Tabela 7:</b>	Dosagens hormonais de canina SRD, confirmando hipoadrenocorticismos primário típico.....	51
<b>Tabela 8:</b>	Eritrograma realizado no momento do diagnóstico de hipoadrenocorticismos em canina SRD.....	51
<b>Tabela 9:</b>	Bioquímica sérica executada no momento do diagnóstico de hipoadrenocorticismos em canina SRD.....	51
<b>Tabela 10:</b>	Monitoramento eletrolítico de canina SRD com diagnóstico de hipoadrenocorticismos 14 dias após a primeira aplicação de DOCP.....	52

<b>Tabela 11:</b>	Monitoramento eletrolítico de canina SRD com diagnóstico de hipoadrenocorticism 28 dias após a primeira aplicação de DOCP.....	52
<b>Tabela 12:</b>	Bioquímica sérica de canina SRD com diagnóstico de hipoadrenocorticism 28 dias após a primeira aplicação de DOCP.....	53
<b>Tabela 13:</b>	Monitoramento eletrolítico de canina SRD com diagnóstico de hipoadrenocorticism 28 dias após a segunda aplicação de DOCP.....	55

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CRH - Hormônio liberador de corticotrofina  
HpAC - Hipoadrenocorticismo  
ZF - Zona fasciculada  
ZG - Zona glomerulosa  
ZR - Zona reticular  
ACTH - Hormônio adrenocorticotrófico  
cm - Centímetros  
ECA - Enzima conversora de angiotensina  
LIC - Líquido intracelular  
LEC - Líquido extracelular  
SRAA - Sistema renina-angiotensina-aldosterona  
Na<sup>+</sup> - Íon sódio  
K<sup>+</sup> - Íon potássio  
Cl<sup>-</sup> - Íon cloro  
mEq/l - Miliequivalentes por litro  
EAB - Equilíbrio ácido-básico  
LDL - Lipoproteínas de baixa densidade  
ADH - Hormônio antidiurético  
PEPCK - Fosfoenolpiruvato carboxiquinase  
ATP - Trifosfato de adenosina  
cAMP - Monofosfato cíclico de adenosina  
17 $\alpha$ -OHPreg - 17 $\alpha$ -Hidroxi pregnenolona  
17 $\alpha$ -OHP - 17 $\alpha$ -Hidroxi progesterona  
TCE - Trauma crânio-encefálico  
ECC - Escore de condição corporal  
TPC - Tempo de perfusão capilar  
FA - Fosfatase alcalina  
ALT - Alanina aminotransferase  
AST - Aspartato aminotransferase  
Na:K - Razão sódio:potássio  
mcg/kg - Micrograma por quilo  
IV - Intravenosa

SID - Uma vez ao dia, da locução latina “*semel in die*”

DOCP - Pivalato de Desoxicortona

SC - Subcutânea

IM - Intramuscular

mmHg - Milímetros de mercúrio

pg/mL - Picograma por mililitro

PPT - Proteínas plasmáticas totais

VCM - Volume corpuscular médio

CHCM - Concentração de hemoglobina corpuscular média

HCM - Hemoglobina corpuscular média

RDW - *Red Cell Distribution Width*, em português: Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos

PAs - Pressão arterial sistólica

bpm - Batimentos por minuto

TR - Temperatura retal

°C - graus Celsius

S/A - Sem alterações

TSH - Hormônio tireoestimulante

T4 - Tiroxina ou tetraiodotironina

SRD - Sem raça definida

## **RESUMO**

O presente trabalho descreve as atividades desenvolvidas no Estágio Supervisionado Obrigatório (ESO), na área de endocrinologia e metabologia de pequenos animais na Clínica Veterinária Canis e Catus Especialidades, Lagoa Nova - Natal - RN e em atendimentos volantes nas cidades de Parnamirim, Natal e Mossoró, o qual é exigência para obtenção do grau de Bacharel em Medicina Veterinária, realizado sob supervisão da M.V. Kamylla Moura Gadêlha e orientação da Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Edna Michelly de Sá Santos. O estágio foi exercido no período de 01 de julho a 16 de setembro de 2022, totalizando 420 horas. As atividades consistem no acompanhamento de consultas clínicas e endocrinológicas, auxílio em procedimentos ambulatoriais, acompanhamento de cirurgias, manejo de amostras em laboratório e resolução de exercícios dentro dos temas abordados em rotina. No relatório, estão descritas as características do local, a estatística da casuística e o relato de um caso de hipoadrenocorticismos primário típico.

Palavras-chave: endocrinologia, adrenais, hipoadrenocorticismos, doença de Addison.

## **ABSTRACT**

The present paper describes the activities developed in the Mandatory Supervised Internship, in the area of endocrinology and metabolism of small animals at “Clínica Veterinária Canis e Catus Especialidades”, Lagoa Nova - Natal - RN and in autonomous veterinary care in the cities of Parnamirim, Natal and Mossoró, which is required to obtain a Bachelor's degree in Veterinary Medicine, made under the supervision of veterinarian Kamylla Moura Gadêlha and guidance of Prof. Dr. Edna Michelly de Sá Santos. The internship was carried out from July 1, 2022 to September 16, 2022, totalizing 420 hours. The activities consisted in monitoring clinical and endocrinological consultations, assisting in procedures, monitoring surgeries, handling samples in the laboratory and solving exercises within the topics covered in routine. In this report are described the characteristics of the establishment, the statistics of the medical consultations and the report of a case of typical primary hypoadrenocorticism.

Key-words: endocrinology, adrenals, hypoadrenocorticism, Addison's disease.

## SUMÁRIO

<b>PARTE I: RELATÓRIO DE ESTÁGIO SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO.....</b>	<b>18</b>
1.1 INTRODUÇÃO.....	19
1.2 CARACTERÍSTICAS DO LOCAL.....	19
1.3 DESCRIÇÃO E DISCUSSÃO DAS ATIVIDADES REALIZADAS .....	24
1.4 CASUÍSTICA.....	24
1.5 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	28
<b>PARTE II: HIPOADRENOCORTICISMO CANINO: RELATO DE CASO.....</b>	<b>29</b>
2.1 INTRODUÇÃO.....	30
2.2 ANATOMIA E FISIOLOGIA DO CÓRTEX ADRENAL.....	31
2.2.1 SECREÇÃO E FUNÇÃO DOS MINERALOCORTICÓIDES.....	31
2.2.1.1 FUNÇÕES METABÓLICAS DO POTÁSSIO.....	32
2.2.2 SECREÇÃO E FUNÇÃO DOS GLICOCORTICÓIDES.....	33
2.3 PATOGENIA.....	36
2.3.1 HIPOADRENOCORTICISMO PRIMÁRIO TÍPICO.....	36
2.3.2 HIPOADRENOCORTICISMO PRIMÁRIO ATÍPICO.....	37
2.3.3 HIPOADRENOCORTICISMO SECUNDÁRIO.....	38
2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS .....	39
2.5 CRISE ADDISONIANA.....	39
2.6 DIAGNÓSTICO.....	40
2.6.1 - ALTERAÇÕES LABORATORIAIS.....	40
2.6.1.1 - HEMATOLOGIA.....	40
2.6.1.2 - BIOQUÍMICOS.....	40
2.6.1.3 - ELETRÓLITOS.....	41
2.6.1.4 - TESTES HORMONAIS.....	41
2.6.2 - DIAGNÓSTICO POR IMAGEM.....	42
2.7 TRATAMENTO .....	43
2.7.1 - TERAPIA INTENSIVA.....	43
2.7.2 - TERAPIA CRÔNICA .....	45
2.8 PROGNÓSTICO .....	48
2.9 RELATO DE CASO .....	49



3. DISCUSSÃO.....	56
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	58
5. REFERÊNCIAS.....	60

**PARTE I**  
**RELATÓRIO DE ESTÁGIO SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO**

## 1. INTRODUÇÃO

O Estágio Supervisionado Obrigatório (ESO) consiste numa disciplina obrigatória da grade do curso de Bacharelado em Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco, onde o graduando deve exercer atividades práticas em qualquer área da veterinária, fazendo com que o mesmo conheça a profissão em sua parte prática, permitindo que seja posto em prática todo o conhecimento adquirido ao longo dos 11 períodos da graduação. O ESO deve contemplar uma carga horária total de 420 horas, com cargas horárias diárias de 6 a 8 horas.

As atividades do presente relatório foram realizadas no setor de Endocrinologia e Metabologia de pequenos animais da Clínica Veterinária Canis e Catus Especialidades sob supervisão da Médica Veterinária Kamylla Moura Gadêlha.

### 1.2 CARACTERÍSTICAS DO LOCAL

O estágio foi realizado na Clínica Veterinária Canis e Catus Especialidades, localizada na rua Desembargador Adauto Maia, 1071, Lagoa Nova, Natal/RN (Figura 1) no período de 01 de julho de 2022 a 16 de setembro de 2022.



**Figura 1:** Clínica Veterinária Canis e Catus Especialidades - Fachada.

Fonte: Google Imagens. Disponível em: <http://wp.meggasolar.com.br/index.php/projetos/canis-e-catus-especialidades-lagoa-nova-natal-rn/>.

A clínica funciona 24 horas por dia, oferecendo os serviços médicos de Internamento, Clínica Médica e Cirúrgica, Endocrinologia e Metabologia, Dermatologia, Anestesiologia,

Cardiologia, Diagnóstico por Imagem, Animais Silvestres e Exóticos, Especialista em felinos, Oncologia, Oftalmologia, Acupuntura, Ortopedia e Nefrologia. Além disso, a clínica possui o certificado *Cat Friendly Practice* (Figura 2) , que se trata de um programa global criado pela *American Association of Feline Practitioners*, cujo objetivo é estreitar o elo entre o tutor, o felino e o veterinário, proporcionando o máximo do bem-estar ao paciente.



**Figura 2:** Certificado *Cat Friendly Practice* concedido à Clínica Veterinária Canis e Catus Especialidades pela *American Association of Feline Practitioners*.

Fonte: Arquivo pessoal, 2022.

A estrutura da clínica é composta por: petshop; gramado; banho e tosa; recepção (Figura 3); sala de espera para cães (Figura 4); sala de espera para gatos (Figura 5); internamento canino (Figura 6A); internamento felino (Figura 6B); laboratório (Figura 7); cinco consultórios médicos (Figura 8), sendo um deles exclusivo para o atendimento de felinos (Figura 9A e 9B); centro cirúrgico (Figura 10A); sala de antissepsia da equipe cirúrgica (Figura 10B); copa; sala de estoque e setor administrativo.



**Figura 3:** À esquerda, sala de espera exclusiva para caninos; **Figura 4:** À direita, sala de espera exclusiva para felinos

Fonte: Arquivo pessoal, 2022.



**Figura 5A e 5B:** Sala de internamento exclusiva para caninos.

Fonte: Arquivo pessoal, 2022.



**Figura 6:** Sala de internamento exclusiva para felinos.

Fonte: Arquivo pessoal, 2022.



**Figura 7:** Laboratório da Clínica Veterinária Canis e Catus.

Fonte: Arquivo pessoal, 2022.



**Figura 8A e 8B:** Consultório médico utilizado para os atendimentos do setor de Endocrinologia e Metabologia da Clínica Veterinária Canis e Catus Especialidades.

Fonte: Arquivo pessoal, 2022.



**Figura 9A e 9B:** Consultório exclusivo para o atendimento de felinos.

Fonte: Arquivo pessoal, 2022.



**Figura 10A e 10B:** A) À esquerda, centro cirúrgico da Clínica Veterinária Canis e Catus; B) Sala de antissepsia do centro cirúrgico da Clínica Veterinária Canis e Catus, onde o cirurgião e auxiliares realizam a antissepsia dos membros antes dos procedimentos.

Fonte: Arquivo pessoal, 2022.

### **1.3 DESCRIÇÃO E DISCUSSÃO DAS ATIVIDADES REALIZADAS**

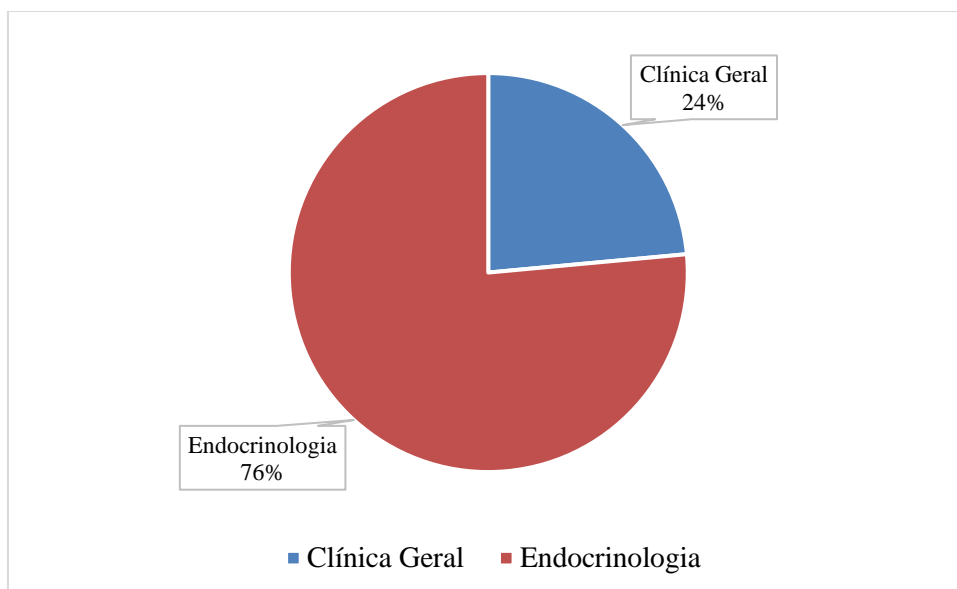
As atividades desempenhadas no período do estágio consistiram no acompanhamento de consultas endocrinológicas e de clínica geral sob supervisão da Médica Veterinária Kamylla Gadêlha, manejo de amostras e cadastro de pacientes em sistema do laboratório, auxílio em procedimentos ambulatoriais (ex. contenções, execução de testes rápidos, aferição de pressão arterial sistólica, coletas, sondagens, etc.) e em procedimentos minimamente invasivos (ex. microagulhamento), preenchimento de requisições de exames, execução de questionários cujo conteúdo era voltado para as atividades exercidas na rotina, acompanhamento de exames de imagem e acompanhamento procedimentos cirúrgicos emergenciais.

A maior parte das atividades foram realizadas na Clínica Veterinária Canis e Catus Especialidades, mas também foram acompanhadas consultas endocrinológicas volantes realizadas em outros serviços veterinários nas cidades de Natal, Parnamirim e Mossoró.

### **1.4 CASUÍSTICA**

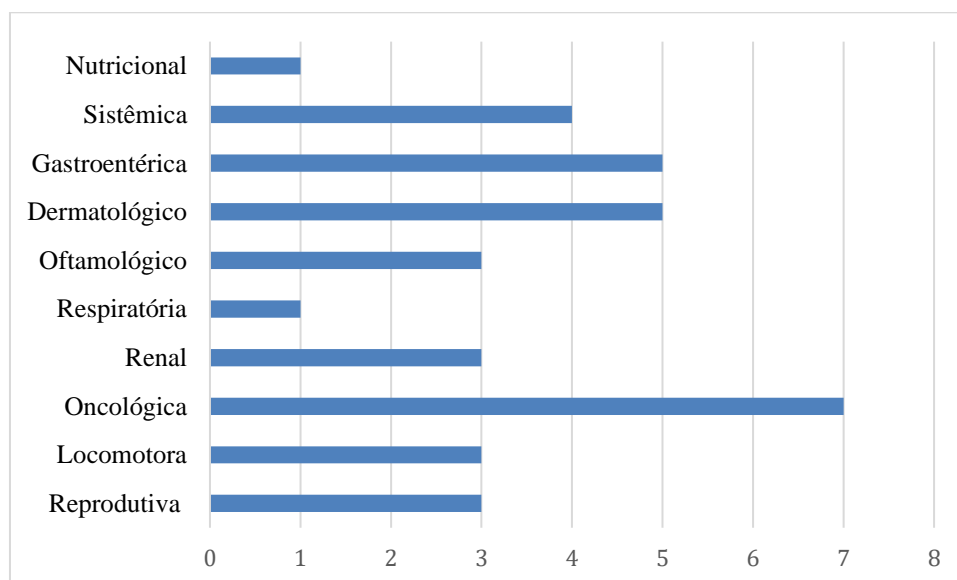
Foram acompanhados ao todo 102 pacientes, separados em clínica geral (24) e endocrinologia e metabologia de pequenos animais (78) (Gráfico 1).





**Gráfico 1:** Estatística em percentual de acordo com a razão principal dos atendimentos.

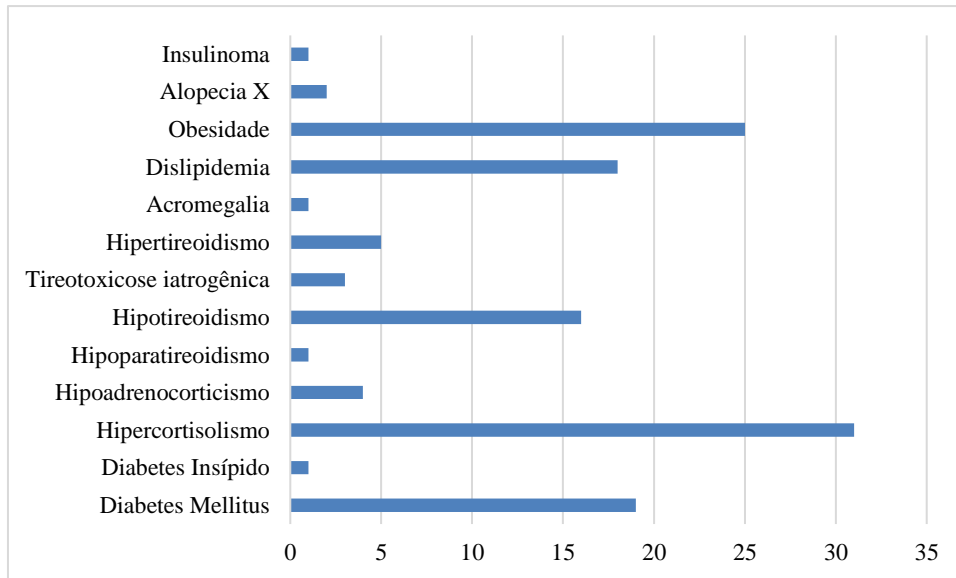
Dentre os casos de clínica geral, estes foram divididos em natureza reprodutiva (3 casos), renal (3 casos), nutricional (1 caso), locomotora (3 casos), oncológica (7 casos), oftálmica (3 caso), dermatológica (5 casos), gastroentérica (5 caso), respiratória (1 caso) e sistêmica (4 casos) (Gráfico 2).



**Gráfico 2:** Natureza das manifestações clínicas dos pacientes nos atendimentos de Clínica Geral acompanhados no período de 01 de julho a 16 de setembro de 2022.

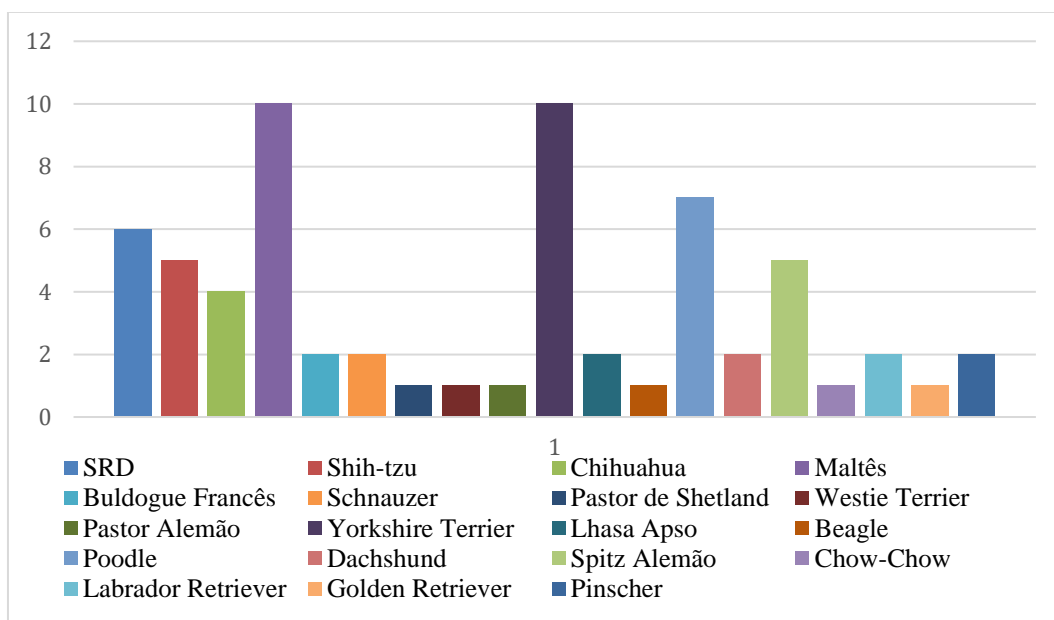
Quanto aos atendimentos endocrinológicos, foram divididos de acordo com a patologia ou suspeita clínica: diabetes mellitus (19 casos), diabetes insípido central (1 caso), hipercortisolismo (31 casos), hipoadrenocorticism (4 casos), hipoparatiroidismo (1 caso),

hipotireoidismo (16 casos), tireotoxicose iatrogênica (3 casos), hipertireoidismo (5 casos), acromegalia (1 caso), dislipidemia (18 casos), insulinoma (1 caso), obesidade (25 casos) e alopecia X (2 casos). Os números excedem o total de 78 casos endocrinológicos citados no início por que a maioria dos animais apresentou mais de uma patologia (Gráfico 3).



**Gráfico 3:** Casuística dos atendimentos endocrinológicos, considerando diagnósticos fechados e suspeitas clínicas.

As raças caninas de pequeno porte foram as mais frequentes nos atendimentos endocrinológicos, em especial Maltês e Yorkshire Terrier (Gráfico 4). Quanto aos felinos, apenas um paciente era da raça Persa, sendo os demais sem raça definida.



**Gráfico 4:** Incidência de raças caninas nos atendimentos endocrinológicos no período do ESO.

Em relação ao total de pacientes da espécie felina, foram 22 pacientes, dentre estes 10 fêmeas e 12 machos. Quanto aos caninos, a incidência entre os sexos foi quase equivalente, sendo 41 fêmeas e 39 machos (Tabela 1).

**Tabela 1: Levantamento do número total de atendimentos no período do ESO, de 01 de julho a 2022 a 16 de setembro de 2022, separando em sexo e espécie.**

	<b>FÊMEAS</b>	<b>MACHOS</b>	<b>TOTAL</b>
Caninos	41	39	80
Felinos	10	12	22
Total	51	51	102

Durante os atendimentos, foi feita uma anamnese minuciosa com os tutores e exame físico de cada paciente, com monitoramento de parâmetros fisiológicos (frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal e pressão arterial) a fim de direcionar o raciocínio para uma patologia que justifique as alterações apresentadas. Diante das informações coletadas, era avaliada a necessidade de exames complementares, sendo os mais frequentes na rotina do setor: hemograma, bioquímicos, urinálise, ultrassonografia abdominal e dosagens hormonais.

Eventualmente, apesar dos animais apresentarem comportamento, alterações fenotípicas e fisiológicas muito características de certas doenças endócrinas, os exames laboratoriais podem expressar valores dentro da normalidade. Isto pode significar um processo patológico incipiente, cuja amplitude ainda não é capaz de gerar repercussões metabólicas, sendo sugerido monitoramento periódico do indivíduo. Em outros casos, é possível que se trate de alguma alteração pontual sem valor diagnóstico, como por exemplo, uma suspeita equivocada de diabetes mellitus por conta de uma hiperglicemia de estresse num felino, sendo necessária uma contraprova com exames específicos para o diagnóstico, como a dosagem de frutossamina, que mostra o real histórico glicêmico dos pacientes, confirmando ou descartando a patologia. Alterações exclusivamente comportamentais também podem mimetizar sinais clínicos de endocrinopatias, gerando desafios para um diagnóstico assertivo.

Situações como as supracitadas foram vivenciadas no período do estágio, onde os animais apresentavam sinais clínicos característicos de alguma endocrinopatia, mas exames complementares descartaram ou mantiveram a suspeita em curso, sendo estes descritos na Tabela 2.

**Tabela 2: Relação de suspeitas descartadas ou sugestão de monitoramento periódico devido a sinais clínicos intensamente sugestivos de endocrinopatia.**

<b>SUSPEITA EM CURSO OU DESCARTADA</b>	<b>CANINO</b>	<b>FELINO</b>	<b>TOTAL</b>
Hipercortisolismo	19	0	19
Hipoadrenocorticismo	2	0	2
Diabetes Insípido	1	0	1
Diabetes Mellitus	1	2	3
Hipertireoidismo	0	2	2
Hipotireoidismo	9	0	9
Insulinoma	1	0	1
Hipoparatiroidismo	1	0	1
Acromegalia	1	0	1

### **1.5 CONSIDERAÇÕES GERAIS**

O período que compreende o estágio supervisionado obrigatório é de suma importância na fase final da graduação, proporcionando ao concluinte a vivência prática da rotina profissional bem como a criação de um *networking* no meio médico veterinário, prospectando oportunidades futuras.

**PARTE II:**  
**HIPOADRENOCORTICISMO PRIMÁRIO EM CADELA: RELATO DE CASO**

## 2.1 INTRODUÇÃO

No ano de 1855, Thomas Addison sugeriu que as glândulas adrenais se tratavam de órgãos vitais, descrevendo a sintomatologia clínica e alterações encontradas na autópsia de 11 pacientes que apresentavam anemia, hipotensão, inapetência, redução de peso, constipação, palidez, intolerância ao exercício, desmaios, falta de ar, fraqueza muscular, prostração severa, etc. os quais não foram responsivos aos protocolos convencionais da época. Nos exames *post-mortem*, todos apresentaram alterações nas cápsulas das adrenais, condição inicialmente denominada pelo mesmo como “doença das cápsulas das suprarrenais”, caracterizada macroscopicamente por atrofia e hiperpigmentação da glândula (ADDISON, T., 1855), sendo possivelmente o primeiro relato na medicina humana do hipoadrenocorticismo (HpAC) ou Doença de Addison. A comprovação da função vital da adrenal veio no ano seguinte, onde um estudo experimental demonstrou que a adrenalectomia bilateral em animais sempre levava à morte (BROWN-SÉQUARD, C.E., 1856).

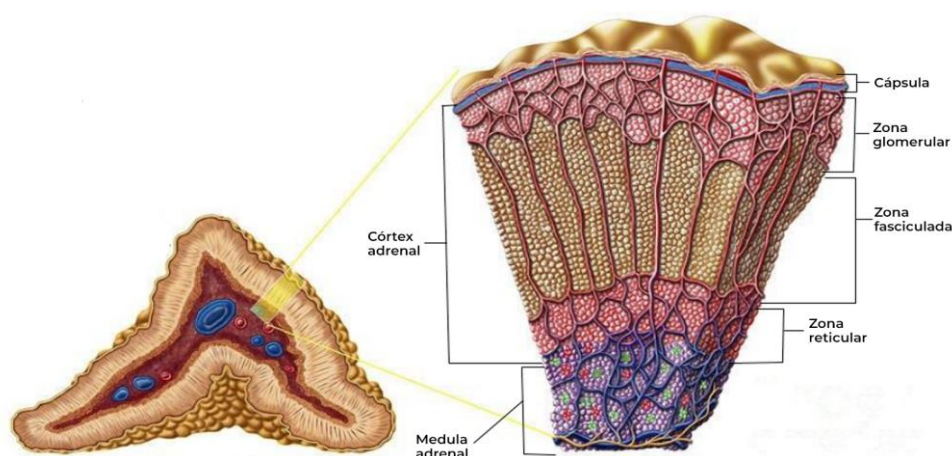
Em 1950, o bioquímico estadunidense Edward Kendall constatou que o córtex adrenal era responsável pela secreção principalmente de três hormônios: os glicocorticóides (cortisol), mineralocorticóides (aldosterona) e andrógenos. Parte de sua pesquisa consistiu na reposição experimental do “composto E” em um paciente humano portador da Doença de Addison, que apresentou melhora significativa em sua condição geral. Posteriormente, este composto recebeu o nome de “cortisona” (KENDALL, E. C, 1950).

Na Medicina Veterinária, apenas no ano de 1953 foi descrito o primeiro caso de insuficiência adrenocortical em um cão e a partir dos anos 80, o conhecimento acerca da doença de Addison nesta espécie passou a ser expandido (WILLARD, M.D.; SCHALL, W. D., *et al.* 1982).

O HpAC canino é causado geralmente por uma destruição imunomediada do córtex adrenal, atingindo a zona fasciculada (ZF) e zona glomerulosa (ZG), responsáveis respectivamente pela secreção dos glicocorticóides e mineralocorticóides, resultando em uma redução das concentrações séricas de cortisol e aldosterona, caracterizando o hipoadrenocorticismo primário “típico”. Em menor frequência, ocorrem casos de hipoadrenocorticismo primário “atípico”, onde apenas a zona fasciculada é atingida, levando a um quadro de hipocortisolemia (NELSON E FELDMAN, 2015). Além dessas classificações, pode haver deficiência da função adrenal em decorrência da menor secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) hipofisário, correspondendo ao HpAC secundário, cuja ocorrência é extremamente rara (MOONEY, C.T., PETERSON, M.E, 2015).

## 2.2 ANATOMIA E FISIOLOGIA DO CÓRTEX ADRENAL

Situadas no pólo superior de cada rim, as glândulas adrenais são estruturas achatadas com formato de meia-lua, cujo tamanho varia de acordo com a idade, porte e condições fisiológicas de cada indivíduo. Trata-se de um órgão endócrino encapsulado, dividido em duas camadas concêntricas: córtex adrenal, correspondente a 75% da glândula, e medula adrenal (Figura 11). Essas duas camadas podem ser consideradas dois órgãos distintos, de origens embriológicas e função metabólica diferentes, apenas unidos anatomicamente (MOONEY E PETERSON, 2015; JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2017).



**Figura 11:** Ilustração da glândula adrenal e suas respectivas porções: Córtex adrenal (Zona glomerulosa, fasciculada e reticular) e medula adrenal.

Fonte: Google Imagens. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/resumo-sobre-glandulas-adrenais-anatomia-histologia-hormonios-e-doencas>

Todos os hormônios da zona cortical são oriundos de uma mesma molécula, o colesterol. A produção se dá por meio de uma hidrólise sequencial, oxidação e metilação do colesterol. Essas reações são catalisadas por uma gama de enzimas, resultando numa diversidade de esteroides intermediários (MOONEY, C.T., PETERSON, 2015).

### 2.2.1 SECREÇÃO E FUNÇÃO DOS MINERALOCORTICÓIDES

A camada mais externa do córtex adrenal, a zona glomerulosa, é responsável pela secreção dos mineralocorticóides, sendo a aldosterona o principal produto. Quantidades menores do seu precursor, a desoxicorticosterona, também são secretadas, exercendo concomitantemente atividade mineralocorticoide. Por outro lado, a corticosterona, o precursor imediato da aldosterona, possui potencial glicocorticoide relativamente importante nos animais, embora sua potência seja menor do que a do cortisol (CUNNINGHAM, 2020). A

aldosterona atua na regulação dos íons sódio, potássio e cloreto, além de fazer parte do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que regula funções essenciais no organismo, como o balanço hídrico. A síntese e a secreção de aldosterona são reguladas principalmente pela ação da angiotensina e pela concentração extracelular do íon potássio e, em menor expressão, pelas concentrações plasmáticas de sódio e ACTH (FELDMAN E NELSON, 2015).

Quando ocorre redução da pressão arterial ou da perfusão renal, há um aumento da secreção de renina, enzima produzida nos rins. A renina atua sobre o angiotensinogênio, uma proteína de origem hepática, convertendo-a em angiotensina I. Nos capilares pulmonares, a angiotensina I é convertida em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina (ECA). Quando a angiotensina II alcança a zona glomerulosa da adrenal através da corrente sanguínea, estimula as células a sintetizar e secretar aldosterona.

A angiotensina II exerce efeitos independentes da aldosterona, causando vasoconstrição disseminada, com conseqüente elevação da pressão arterial. Além disso, provoca constrição das arteríolas eferentes no rim para elevar a pressão arterial, enquanto mantém a perfusão glomerular renal. Concentrações aumentadas de aldosterona no plasma aumentam a retenção de sódio, expandindo o volume extracelular e aumentando a perfusão renal. Como conseqüência direta, ocorre supressão do sinal inicial que deu origem à sua estimulação, por *feedback* negativo (FELDMAN E NELSON, 2015; DUKES, 2017).

Acredita-se que o ACTH tenha ação mínima no controle da zona glomerulosa, uma vez que estudos experimentais demonstraram que a hipofisectomia tem discreto efeito sobre esta zona. Outros experimentos mostraram que as células da zona glomerulosa respondem ao ACTH, que pode desempenhar algum papel, embora menor, no controle fisiológico da secreção de mineralocorticóides (CUNNINGHAM, 2020).

A aldosterona atua estimulando a reabsorção tubular renal de sódio, que é acompanhado passivamente pelo cloreto e pela água, estabelecendo respectivamente a eletroneutralidade e a regulação da pressão arterial. A aldosterona também desencadeia a excreção renal do potássio, onde um aumento na concentração deste íon estimula a zona glomerular a secretar mineralocorticóides, enquanto a redução exerce o efeito oposto. Este mecanismo ocorre independentemente do sistema renina-angiotensina (CUNNINGHAM, 2020).

### **2.2.1.1 FUNÇÕES METABÓLICAS DO POTÁSSIO**

A manutenção da homeostase é diretamente dependente do equilíbrio dinâmico que há entre os líquidos corporais, pH e eletrólitos (CUNNINGHAM, 2020). Nos mamíferos, os líquidos e eletrólitos estão distribuídos em dois compartimentos: intracelular (LIC) e o



extracelular (LEC). Considerando os fluídos corporais, o sódio ( $\text{Na}^+$ ) é o principal cátion extracelular, o potássio ( $\text{K}^+$ ) é o principal cátion intracelular e o cloro ( $\text{Cl}^-$ ) é o principal ânion extracelular. As concentrações de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  são controladas pela bomba de sódio e potássio das membranas plasmáticas, a qual transporta de forma ativa o  $\text{Na}^+$  para o exterior das células e  $\text{K}^+$  para o interior (STIVANIN, 2014). A energia necessária para mover o  $\text{Na}^+$  e o  $\text{K}^+$  contra os seus gradientes de concentração vem da hidrólise do ATP. A  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  - ATPase é uma proteína integral de membrana, altamente conservada e expressa na membrana plasmática de todas as células (AIRES, 2012).

A concentração do potássio no LIC normalmente é elevada, de cerca de 140 mEq/l, enquanto a sua concentração no LEC, correspondente aos valores plasmáticos, é normalmente de 5 mEq/l. O potássio é o principal cátion intracelular, regulando a excitabilidade neuromuscular e a contratilidade muscular. (ÉVORA *et al.*, 1999; DUKES, 2017).

O potássio é absorvido por difusão em todos os segmentos do trato digestivo, é necessário para a formação do glicogênio, para a síntese protéica, possui importantes funções na transmissão de impulsos nervosos para contração muscular (determinante do potencial elétrico transmembrana) e na manutenção do ácido-básico (EAB). Seu acúmulo extracelular desequilibrado pode causar efeitos deletérios por ter potencial para levar a uma diminuição da condução elétrica e da força de contratilidade do miocárdio (SOUZA, 2006).

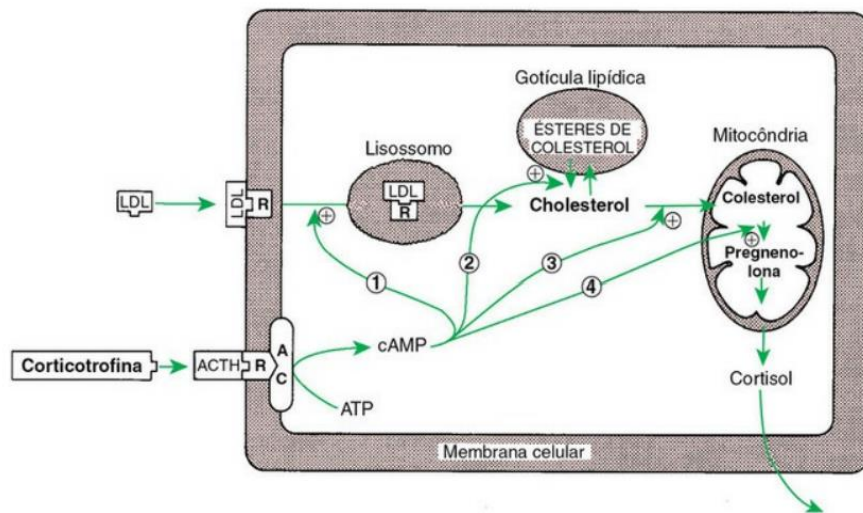
A insulina desempenha importante papel na homeostase do  $\text{K}^+$ , através de efeitos sobre a bomba de sódio e potássio. Quando ocorre a elevação da secreção de insulina, as subunidades alfa 1 e alfa 2 da bomba são ativadas, aumentando sua afinidade por  $\text{Na}^+$ . No músculo esquelético, a insulina pode recrutar bombas estocadas no citoplasma ou ativar bombas em estado de latência pré-existent na membrana. Neste caso, o efeito deste hormônio é a intensificação da captação de  $\text{K}^+$  pelas células, promovendo uma queda da concentração plasmática de  $\text{K}^+$  (AIRES, 2012).

### **2.2.2 SECREÇÃO E FUNÇÃO DOS GLICOCORTICÓIDES**

O precursor para todos os hormônios adrenocorticais é o colesterol, sendo o cortisol o principal glicocorticoide produzido na zona fasciculada. A síntese e liberação dos glicocorticóides e andrógenos pelo córtex adrenal são controladas pela concentração plasmática de ACTH. O colesterol utilizado para a esteroidogênese é o colesterol transportado no plasma pelas lipoproteínas de baixa densidade (LDL), as quais são captadas pelas células adrenocorticais por receptores específicos na membrana plasmática. Após sua entrada na

célula, o colesterol é esterificado e estocado em vacúolos citoplasmáticos (Figura 12) (GALAC, S. *et. al.*, 2010; AIRES, 2012).

A proteína StAR (*steroidogenic acute regulatory protein*) desempenha um papel essencial na esteroidogênese, pois facilita o transporte do colesterol para membrana interna da mitocôndria. Uma vez localizado na membrana interna da mitocôndria, a molécula do colesterol sofre clivagem de sua cadeia lateral e é convertido em pregnenolona. A pregnenolona sofre desidrogenação levando à formação da progesterona. Ambas as moléculas são hidroxiladas na posição C<sub>17α</sub>, formando a 17α-hidroxipregnenolona (17α-OHPreg) e a 17α-hidroxiprogesterona (17α-OHP). Posteriormente, há uma 21-hidroxilação, convertendo 17-OHP em 11-desoxicortisol, processo que ocorre no retículo endoplasmático. O 11-desoxicortisol é transportado de volta à membrana interna da mitocôndria, onde sofre 11-hidroxilação, dando origem ao cortisol (AIRES, 2012).



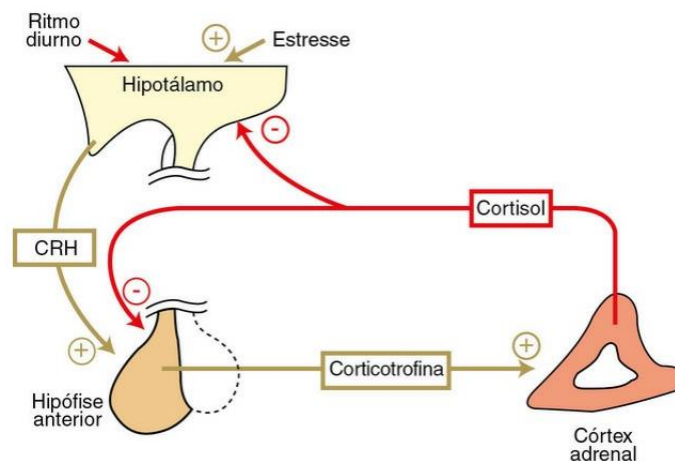
**Figura 12:** 1, estímulo da absorção de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), que são processadas posteriormente em colesterol livre; 2, estímulo da hidrólise de ésteres de colesterol armazenados, gerando colesterol livre; 3, estímulo do transporte do colesterol para as mitocôndrias, onde ocorre a clivagem da cadeia lateral do colesterol; e 4, promoção da ligação do colesterol à enzima. AC, adenil ciclase; ATP, trifosfato de adenosina; cAMP, monofosfato cíclico de adenosina; R, receptor.

Fonte: HEDGE *et al.*, 1986.

O ACTH é o principal hormônio estimulador da síntese e secreção do cortisol, sendo sintetizado na hipófise anterior. A secreção do ACTH é mediada por hormônios hipotalâmicos, onde são produzidos o hormônio liberador da corticotrofina (CRH) e a arginina vasopressina (AVP ou ADH), os quais são liberados no sistema porta hipofisário, alcançando a hipófise anterior, onde se ligam em seus receptores específicos, resultando na secreção do ACTH.

(AIRES, 2012). A elevação das concentrações sanguíneas de cortisol exerce *feedback* negativo sobre a secreção de ACTH pela adeno-hipófise e sobre a secreção de CRH pelo hipotálamo (Figura 13).

Esta retroalimentação negativa é dependente das concentrações séricas do cortisol ou da dose, potência, meia-vida e duração da administração dos glicocorticóides sintéticos, podendo resultar em consequências fisiológicas importantes. Outros fatores que interferem na secreção do CRH incluem estresse, hipoglicemia e exercício físico (AIRES, 2012; NELSON E FELDMAN, 2015; DUKES, 2017).



**Figura 13:** Regulação da secreção dos glicocorticóides e feedbacks no eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal. Os sinais (+) indicam feedback positivo; os sinais (-) indicam feedback negativo.

Fonte: CUNNINGHAM, 2020

O cortisol é um importante mediador do metabolismo intermediário. Um de seus efeitos de maior importância é a estimulação da gliconeogênese hepática, estimulando a síntese de enzimas envolvidas neste processo, como a fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK) que resulta na transformação de aminoácidos em carboidratos, elevando o glicogênio hepático com consequente tendência à elevação dos níveis séricos de glicose (AIRES, 2012). O cortisol também diminui a sensibilidade do tecido adiposo e do tecido linfóide à insulina, de modo que menor quantidade de glicose é removida do sangue por esses tecidos, agindo como contrarregulador da insulina, protegendo o organismo contra a hipoglicemia. Com isso, maior quantidade de glicose permanece disponível no sangue para uso pelo cérebro e pelos músculos (DUKES, 2017; CUNNINGHAM, 2020).

Os glicocorticóides estimulam a diferenciação dos adipócitos, promovendo adipogênese por meio de ativação da transcrição de diversos genes, contribuindo para a

obesidade visceral. Em situações de excesso de cortisol, a deposição preferencial de gordura na cavidade intra-abdominal parece ser decorrente de maior número de receptores de glicocorticóide nesta região, quando comparado a tecido adiposo de outras áreas (AIRES, 2012). O cortisol atua também sobre o tecido muscular, causando alterações catabólicas e consequente degradação de proteínas, resultando em elevação dos níveis sanguíneos de aminoácidos; além disso, induz atrofia muscular ao aumentar os mecanismos de proteólise muscular (AIRES, 2012; DUKES, 2017; CUNNINGHAM, 2020).

Os efeitos anti-inflamatórios e de imunossupressão que o cortisol possui ocorrem quando o mesmo está presente em concentrações mais elevadas. No sangue periférico, os glicocorticóides reduzem a contagem de eosinófilos e de linfócitos e, por outro lado, aumentam o número dos neutrófilos (AIRES, 2012). Também ocorre a inibição da síntese de prostaglandinas produzidas pelos tecidos lesionados e diminui a secreção de histamina pelos mastócitos. O cortisol também diminui a fagocitose e suprime a formação de anticorpos. Além disso, estabiliza as membranas lisossômicas dos granulócitos, impedindo a liberação das enzimas proteolíticas dessas células imunes e consequente dano aos tecidos. Atuam também inibindo a síntese de prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos, decorrentes do metabolismo do ácido araquidônico, que se tratam de mediadores inflamatórios. (DUKES, 2017; CUNNINGHAM, 2020)

Nos rins, o cortisol aumenta a taxa de filtração glomerular, o transporte de sódio no túbulo proximal e o depuramento de água. Desempenham um papel importante na diurese, inibindo a ação do ADH (hormônio antidiurético) nos túbulos renais, resultando em poliúria e consequente polidipsia nos pacientes que desenvolvem hipercortisolismo. Através de interação com receptores de mineralocorticóides, o cortisol pode agir nos túbulos distais, promovendo retenção de sódio e excreção de potássio (AIRES, 2012).

## **2.3 PATOGENIA**

### **2.3.1 HIPOADRENOCORTICISMO PRIMÁRIO TÍPICO**

O hipoadrenocorticismismo primário típico, que é a forma mais frequente da doença (mais de 95% dos casos), ocorre em virtude de uma degradação progressiva do córtex adrenal. É necessária a perda de 90% da função adrenal ou mais para que haja manifestação sintomática referente à deficiência dos glicocorticóides e mineralocorticóides, que são os principais hormônios adrenocorticais. A atrofia encontrada na adrenal (Figura 13A e 13B) resulta de uma destruição imunomediada, onde linfócitos, plasmócitos e macrófagos infiltram as zonas córtex

difusamente, levando ao comprometimento funcional da glândula (KOOISTRA, 2010; BRATLAND E HUSEBYE, 2011; NELSON e FELDMAN, 2015).

Em menor frequência, as causas da insuficiência adrenal primária podem incluir infiltração fúngica, doenças granulomatosas, neoplasias, amiloidose, hemorragia secundária a trauma ou coagulopatia e iatrogenia. A forma iatrogênica resulta da retirada abrupta de corticóide após terapia crônica ou ao uso indevido do mitotano e trilostano (em menor escala que o mitotano), que são os medicamentos de escolha para o tratamento do hipercortisolismo. (PLATT, 1999; VAN LANEN, 2014; PETERSON, 2015)



**Figura 14A:** Corte transversal da adrenal de um cão saudável. **Figura 14B:** Corte transversal da adrenal de um cão com hipoadrenocorticismo

Fonte: KOOISTRA, 2010

Os principais autoantígenos envolvidos na reação com os autoanticorpos adrenocorticais incluem 21-hidroxilase, 17 $\alpha$ -hidroxilase/17, 20-liase e a enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol, sendo a 21-hidroxilase a mais comum (BETTERLE *et al.*, 1999).

No HpAC primário típico, esta destruição imunomediada do córtex adrenal resulta no comprometimento das zonas glomerulosa e fasciculada, com consequente deficiência da aldosterona e do cortisol. A redução da circulação do cortisol resulta na ausência do *feedback* negativo na hipófise, culminando numa elevação nos níveis plasmáticos de ACTH (KOOISTRA, 2010). O hipoadrenocorticismo primário pode fazer parte de uma síndrome poliglandular, onde o paciente pode estar predisposto ao desenvolvimento de outras doenças imunomediadas, bem como o diabetes mellitus tipo 1, hipotireoidismo primário e hipoparatiroidismo primário (PETERSON, 1996; KOOISTRA, 2010).

### 2.3.2 HIPOADRENOCORTICISMO PRIMÁRIO ATÍPICO

A destruição imunomediada que leva à degeneração da adrenal pode não acometer toda a glândula, ficando restrita apenas às zonas reticular (ZR) e fasciculada, resultando na forma da doença conhecida como hipoadrenocorticismo primário atípico (KOOISTRA, 2010).

Na forma atípica da doença, os animais apresentam deficiência nos valores de cortisol, mas sem alterações na concentração de aldosterona e, conseqüentemente, os eletrólitos se mantêm dentro da normalidade. Em alguns casos, o HpAC primário atípico pode progredir, levando a posterior deficiência dos mineralocorticóides meses após o diagnóstico inicial, caracterizando a forma típica da doença. Isso sugere que havia uma destruição contínua da glândula adrenal que acometia apenas a zona fasciculada e reticular e, posteriormente, progride envolvendo a zona glomerulosa, resultando em desequilíbrio eletrolítico associado às conseqüências da hipocortisolemia (THOMPSON, 2007; NELSON E FELDMAN, 2014).

Entretanto, o estudo de Baumstark et al., 2014, relatou os casos de quatro cães diagnosticados com HpAC e com valores extremamente baixos de aldosterona, mas sem alterações nos valores de sódio e potássio, implicando que a manutenção de concentrações normais de aldosterona pode não ser a única razão pela qual a concentração dos eletrólitos são mantidas dentro da normalidade em cães com hipoadrenocorticismo típico. É possível que o aumento da ingestão de sódio na dieta possa compensar o aumento da natriurese em alguns cães com a forma atípica da doença, sendo uma possibilidade de justificando a eunatremia dos animais citados anteriormente (NELSON E FELDMAN, 2015).

### **2.3.3. HIPOADRENOCORTICISMO SECUNDÁRIO**

O hipoadrenocorticismo secundário advém de uma redução na secreção do ACTH hipofisário, sendo uma causa muito rara de insuficiência adrenocortical. Os níveis reduzidos do ACTH resultam numa atrofia no córtex adrenal e comprometimento na secreção dos glicocorticóides. Como a aldosterona é controlada principalmente pelas concentrações plasmáticas de renina e de potássio, não ocorre atrofia da zona glomerulosa. Não são esperadas anormalidades eletrolíticas nestes pacientes, embora uma hiponatremia leve possa ocorrer devido à deficiência isolada de glicocorticóides (MOONEY, C.T., PETERSON, 2015; NELSON E FELDMAN, 2015).

Na sua forma espontânea, a condição é rara. Pode ser causada por um macroadenoma hipofisário, que geralmente causa múltiplas deficiências em hormônios pituitários. O HpAC secundário pode estar associado também ao trauma crânio-encefálico (TCE). A deficiência do ACTH secundária à hipofisite autoimune, como descrito no homem, ainda não foi relatada em cães e gatos. A forma iatrogênica de insuficiência adrenocortical secundária à corticoterapia de

longa duração é muito mais comum do que a doença espontânea. Por meio de *feedback* negativo, esta terapia causa supressão crônica da síntese e secreção de CRH e ACTH e, como consequência, atrofia da zona fasciculada e da zona reticular. Qualquer cão que receba cronicamente quantidades de corticosteróides suficientes para suprimir o eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal é suscetível à atrofia adrenal secundária. Também como causa iatrogênica, a realização da hipofisectomia para o tratamento de hipercortisolismo ACTH-dependente pode resultar em hipoadrenocorticism secundário (HANSON, 2005; KOOISTRA, 2010; NELSON E FELDMAN, 2015).

## **2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

Alterações encontradas no HpAC canino são vagas e inespecíficas, sendo um fator contribuinte para o subdiagnóstico da doença. Variam desde diversos sintomas discretos até colapso agudo com hipoperfusão generalizada. Baixo escore de condição corporal (ECC), letargia, fraqueza, tremores ou rigidez muscular, poliúria, polidipsia, desidratação severa, vômito, dor abdominal, bradicardia, pulso fraco, hipotermia, emagrecimento progressivo, redução de tempo de perfusão capilar (TPC) e outros sinais de choque hipovolêmico podem estar presentes. A ausência de taquicardia compensatória em um paciente claramente hipovolêmico é um achado fortemente sugestivo de hipoadrenocorticism (PETERSON, 2015; NELSON E FELDMAN, 2015). Melena ou hematoquesia podem ocorrer e conseqüentemente levar à manifestações como mucosas pálidas, fraqueza e colapso (MEDINGER, 1993).

Pacientes com HpAC apresentam quadro clínico com sinais de melhora que flutuam com o agravamento dos sintomas, caracterizado por sintomas gastrintestinais variáveis e depressão variando em períodos de aparente normalidade. A suspeita do clínico para HpAC geralmente ocorre diante de sinais clínicos intermitentes aparentemente inexplicáveis, especialmente se o animal manifesta resposta clínica marcante à fluidoterapia sintomática e à corticoterapia (PETERSON, 2015).

## **2.5 CRISE ADDISONIANA**

A principal manifestação do hipoadrenocorticism agudo é o choque, caracterizando o estado de crise addisoniana, que é considerada uma emergência endócrina com risco de vida ao paciente. Diante deste quadro, o tratamento deve objetivar a correção da condição clínica, consistindo em quatro partes: fluidoterapia e estabilização eletrolítica; terapia de reposição de glicocorticóides; tratamento de sinais gastrointestinais e terapia de reposição mineralocorticóide (GRECO, 2007; VARGAS, 2015).

Estes períodos de exacerbação da doença que resultam em crises addisonianas tendem a coincidir com situações de estresse como viagens, banho e tosa, mudanças na rotina, acidentes e hospitalização ou idas ao veterinário (GRECO, 2007).

## **2.6 DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico do hipoadrenocorticismo em cães é feito com base no histórico, manifestações clínicas, achados do exame físico e resultados dos exames laboratoriais de rotina. O diagnóstico definitivo do HpAC requer avaliação de reserva adrenal, onde é evidenciada baixa concentração de cortisol sérico basal com um cortisol reduzido ou ausente em resposta à administração exógena de ACTH. Além destes, outros exames complementares podem conduzir ao diagnóstico assertivo (MELIÁN E PETERSON, 1996).

### **2.6.1 ALTERAÇÕES LABORATORIAIS**

#### **2.6.1.1 HEMATOLOGIA**

No hemograma, pode haver anemia normocítica normocrômica não regenerativa ou eritrocitose por hemoconcentração. A intensidade da anemia no HpAC é geralmente moderada, com hematócrito comumente em torno de 20% a 35%. A anemia é atribuída à diminuição da produção dos glóbulos vermelhos devido à deficiência do cortisol em combinação com perda de sangue que pode estar presente por episódios de gastroenterite hemorrágica, onde ocorre anemia regenerativa. É importante ter cautela na interpretação da série vermelha, uma vez que geralmente estes cães estão em desidratação no momento da coleta, podendo refletir valores mascarados ou subestimados de uma anemia. Cães com HpAC atípico (alterações somente na ZG e ZR) são mais suscetíveis à anemia em relação aos que possuem a forma típica da doença. Na avaliação da série branca, geralmente estão presentes eosinofilia, neutrofilia e linfocitose, bem como a ausência do leucograma de estresse. (MELIÁN E PETERSON, 1996; THOMPSON, 2007; VARGAS, 2015; NELSON E FELDMAN, 2015).

#### **2.6.1.2 BIOQUÍMICOS**

Devido ao estado hipovolêmico que os animais portadores de HpAC costumam estar no momento do diagnóstico ou suspeita clínica, há desenvolvimento de uma azotemia (aumento além do intervalo de referência de ureia e creatinina) resultante da hipoperfusão renal. A maioria dos cães com hipoadrenocorticismo têm uma natriurese crônica que causa redução no conteúdo de Na<sup>+</sup> medular renal, com consequente perda da concentração medular normal e capacidade prejudicada de reabsorção de água pelos túbulos coletores, resultando no



comprometimento da capacidade de concentrar a urina (MELIÁN E PETERSON, 1996; NELSON E FELDMAN 2015; VARGAS, 2015).

Outras alterações que podem ser encontrada nos bioquímicos são a hipoglicemia, hipoalbuminemia, hipocolesterolemia, aumento das enzimas hepáticas fosfatase alcalina (FA), alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e hiperbilirrubinemia (MELIÁN E PETERSON, 1996; GRECO 2007).

### **2.6.1.3 ALTERAÇÕES ELETROLÍTICAS**

A hipercalemia, hiponatremia e hipocloremia são as alterações eletrolíticas mais frequentes nos pacientes portadores de HpAC primário típico (PETERSON, 1996; VARGAS, 2005). Outras anormalidades eletrolíticas que podem estar presentes incluem a hiperfosfatemia e hipercalcemia. A hipercalcemia surge devido à hemoconcentração e à absorção excessiva de cálcio (Ca) pelos ossos e intestino e pela acidose metabólica, o que vai exacerbar ainda mais a elevação de  $K^+$ . Isto ocorre principalmente em crises addisonianas, onde as perdas extremas de água e  $Na^+$  culminam com a redução da perfusão renal e hipovolemia. Desta forma, os rins não conseguem excretar adequadamente os produtos tóxicos, como os íons de hidrogênio, originando a acidose metabólica (MORAIS E DIBARTOLA, 2008). A hiponatremia e hipercalemia são resultado da deficiência da aldosterona, que gera como consequência o prejuízo na reabsorção renal de sódio e na excreção de potássio. Somado a isso, a deficiência dos hormônios adrenocorticais permite que grande quantidade de  $Na^+$  se difunda para o LIC e que o  $K^+$  se desloque para o LEC (NELSON E FELDMAN, 2015; VARGAS, 2015).

A ocorrência de hiponatremia e hipercalemia culminam com alteração na razão sódio/potássio (Na:K). O intervalo de referência da razão Na:K varia de 27:1 a 40:1. Nos cães portadores de HpAC com alterações eletrolíticas de hiponatremia e hipercalemia, a razão Na:K tende a reduzir, podendo haver reduções discretas (inferiores a 27) ou mais severas (inferiores a 15), que são mais frequentemente encontradas no HpAC. Entretanto, é importante lembrar que os valores dos eletrólitos e a razão Na:K podem estar normais em pacientes diagnosticados com hipoadrenocorticismo (NELSON E FELDMAN, 2015; VARGAS, 2015).

### **2.6.1.4 TESTES HORMONAIS**

As características bioquímicas, hematológicas e eletrolíticas do cão portador de HpAC podem ser utilizadas como ferramenta de direcionamento e suspeita clínica da doença, mas o diagnóstico definitivo só é obtido a partir da realização de testes hormonais que comprovem o mau funcionamento da adrenal. Os hormônios que podem ser mensurados na suspeita do

hipoadrenocorticismo são o cortisol, aldosterona e ACTH endógeno. O teste de estimulação de ACTH é considerado método de eleição no diagnóstico do HpAC (GALAC, 2010; NELSON E FELDMAN, 2015).

No cão saudável, o ACTH atua no córtex adrenal elevando a concentração sérica do cortisol. No animal portador de HpAC, o cortisol não tem produção aumentada frente à estimulação com ACTH. O teste consiste na dosagem do cortisol basal e do cortisol uma hora após a administração do ACTH sintético na dose de 5mcg/kg por via intravenosa (IV). Valores de cortisol inferiores a 1ug/dL confirmam o diagnóstico de hipoadrenocorticismo. As dosagens de aldosterona pós-ACTH não são frequentes na rotina, pois sua deficiência é presumida em cães que apresentam alterações nos níveis de sódio e potássio associado a uma hipocortisolemia. Entretanto, em cães com HpAC primário típico, não há aumento nos valores de aldosterona após estimulação com ACTH (MELIÁN E PETERSON, 1996; GALAC, S. *et. al.*, 2010; NELSON E FELDMAN, 2015). Se for indispensável o uso de corticóide para fins terapêuticos antes do teste de estimulação, o fármaco de escolha deve ser a dexametasona, por ser um tipo de corticóide sintético que não apresenta reação cruzada com os métodos de mensuração do cortisol. O uso de outros glicocorticóides (hidrocortisona, prednisolona, prednisona, etc.) no momento do teste hormonal podem mimetizar um resultado falso-positivo devido à supressão exógena que a adrenal é submetida no período de administração destes fármacos (VARGAS, 2015).

Apesar de ser considerado o melhor teste na suspeita de HpAC, a estimulação com ACTH não permite diferenciar o hipoadrenocorticismo primário do secundário, sendo necessária dosagem do ACTH endógeno para fazer esta distinção. A amostra deve ser coletada em um tubo com EDTA, centrifugada e congelada imediatamente. Preferencialmente, o exame deve ser rodado no mesmo dia para evitar consumo da amostra e consequentes resultados influenciados por erros pré-analíticos. Os cães com HpAC primário não apresentam *feedback* negativo do cortisol na hipófise, sendo assim, o exame revela valores elevados de ACTH. Por outro lado, cães portadores de HpAC secundário possuem concentrações de ACTH reduzidas ou indetectáveis, caracterizando defeito hipofisário na secreção da corticotrofina (PETERSON, 1996; GRECO, 2007; VARGAS, 2015).

## **2.6.2 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM**

Pacientes com HpAC não-tratados podem apresentar alterações radiográficas em região torácica e abdominal, como microcardia, redução da perfusão pulmonar ou estreitamento da veia cava como consequência da hipovolemia. Pode ser identificado também, em menor escala,

megaesôfago. Devido a inespecificidade dos sinais, o exame radiográfico geralmente não contribui para o diagnóstico (LATHAN, 2005; NELSON E FELDMAN, 2015).

Em pacientes que apresentam bradicardia, a execução de um eletrocardiograma pode agregar no diagnóstico do hipoadrenocorticismo. Os achados eletrocardiográficos clássicos em pacientes com hipercalemia incluem complexos QRS prolongados, amplitude da onda R diminuída, amplitude da onda T aumentada ou "pontiguda" e ondas P prolongadas ou ausentes (VARGAS, 2015).

Na avaliação ultrassonográfica, Wenger et al, 2010 demonstraram que cães portadores de hipoadrenocorticismo possuem ambas adrenais reduzidas, com uma média de medição de pólo caudal inferior a 0.32cm. Em alguns casos as adrenais, em especial a adrenal direita, pode não ser identificada durante o exame devido à possível atrofia e localização anatômica. Apesar de ser um achado sugestivo, a atrofia adrenocortical identificada por ultrassonografia (USG) não significa confirmação diagnóstica (NELSON E FELDMAN, 2015).

Num estudo realizado em 2020, foi feita avaliação ultrassonográfica do tamanho do pólo caudal das glândulas adrenais em cães, classificando os animais em quatro faixas de peso, buscando determinar um padrão ultrassonográfico para o volume das adrenais em cães saudáveis. A média de medida das adrenais esquerdas (AE) dos cães saudáveis foi de 0,51cm (2,5 a 5 kg), 0,55cm (5 a 10kg), 0,64cm (10 a 20kg) e 0,73cm (20 a 40kg). Para a glândula adrenal direita (AD), os valores médios foram 0,53cm (2,5 a 5kg), 0,58cm (5 a 10kg), 0,75cm (10 a 20kg) e 0,87cm (20 a 40kg) (MELIÁN et al, 2020).

## **2.7 TRATAMENTO**

### **2.7.1 TERAPIA INTENSIVA**

A terapia emergencial para o HpAC consiste na reversão da hipercalemia, hiponatremia, desidratação, choque e hipoglicemia, para posteriormente serem feitas as reposições hormonais. A execução de uma fluidoterapia adequada tem potencial determinante entre a vida e a morte em um paciente em crise addisoniana (VARGAS, 2015).

Pacientes em choque hipovolêmico devem fazer inicialmente *bolus* de emergência (20-30ml/kg, IV) por 10 a 20 minutos, onde o *status* de perfusão do paciente é avaliado (PAs, TPC, etc.) até que ele fique hemodinamicamente estável. Posteriormente, a velocidade de infusão deve ser ajustada para o correspondente à fluidoterapia de reposição, calculada de acordo com o grau de desidratação. Caso o paciente possua histórico de doença cardíaca, o volume inicial preconizado varia em torno de 20 a 90 ml/kg/h durante 1 a 2h (KOENIG, 2013; VARGAS, 2015; NELSON E FELDMAN, 2015; SIEBER-RUCKSTUHL, 2022).

Os tipos de fluido indicados são o NaCl a 0,9%, Normosol-R, Plasmalyte-A, e Ringer Lactato. A solução salina isotônica (NaCl a 0,9%) é o fluido de escolha para reposição volêmica dos pacientes, visto que a sua composição apresenta elevada concentração de sódio quando comparada a outras soluções, além de não conter potássio, sendo capaz de corrigir a hipovolemia, a hiponatremia e a hipocloremia, além de aumentar o volume intravascular, a pressão sanguínea e a perfusão tecidual (KOENIG, 2013; VARGAS, 2015).

Entretanto, apesar do NaCl a 0,9% ser o fluido de eleição, pacientes com hiponatremia severa (valores inferiores a 120 mEq/L) não podem passar por correção muito rápida da hiponatremia devido ao risco de desenvolvimento de mielinólise. A correção rápida de uma hiponatremia crônica pode levar à degeneração neurológica tardia, associada a lesões de perda mielínica e degeneração das células da glia nos núcleos talâmicos centrais. Os mecanismos envolvidos neste processo não são conhecidos (O'BRIEN, 1994). Dias após o rápido aumento de Na<sup>+</sup> sérico, os pacientes que sofrem mielinólise apresentam letargia, fraqueza, ataxia, redução na deglutição entre outros sinais neurológicos, que podem levar meses para resolução completa. A escolha do Ringer Lactato ou Normosol-R como fluido pode ser indicada para prevenir esta complicação. Independente do fluido escolhido, a taxa de aumento de sódio sérico não deve ser superior a 0,5 mEq/L/h, com aumento máximo de 10-12 mEq/L/24h, especialmente quando os valores iniciais de sódio forem iguais ou inferiores a 120 mEq/L (KOENIG, 2013; SIEBER-RUCKSTUHL, 2022).

A hipercalemia tende a ter resolução espontânea após o restabelecimento da volemia e perfusão tecidual, mas quando os valores de K<sup>+</sup> estão elevados o suficiente para desencadear sinais clínicos como arritmia ou bradicardia (potássio >7.0 mEq/L), devem ser realizadas outras abordagens terapêuticas além da fluidoterapia. O tratamento com gluconato de cálcio 10% (0,5ml/kg) não reduz os valores de potássio, mas neutraliza temporariamente (duração de 20 minutos) os efeitos cardiotoxícos induzidos pela hipercalemia. A infusão de glicose em *bolus* (0,5 a 1 ml/kg de dextrose a 50%) reduz rapidamente a concentração sérica de potássio devido à resposta de secreção endógena de insulina. O aumento de insulina provoca o deslocamento do potássio do meio extracelular para o meio intracelular. Alguns protocolos preconizam a administração de glicose associada à insulina regular, além da manutenção com fluidoterapia glicosada (glicose a 5%) por 6 horas, resultando numa correção mais veloz da hipercalemia. Neste período, a glicemia deve ser mensurada a cada hora devido a maior susceptibilidade ao desenvolvimento de hipoglicemia que o paciente portador de HpAC possui. Em pacientes hipoglicêmicos, a administração da insulina é contraindicada. O uso do Bicarbonato de sódio também pode ser utilizado como alternativa, pois age aumentando os valores de sódio e

promovendo o deslocamento de potássio para o meio intracelular (KOENIG, 2013; NELSON E FELDMAN, 2015; VARGAS, 2015).

Pacientes com suspeita de HpAC têm indicação de uso de glicocorticóides sintéticos, os quais atuam reduzindo os sinais gastrointestinais, além de auxiliar na estabilização do volume vascular e pressão arterial. Entretanto, é preferível que a terapia seja iniciada apenas após o teste de estimulação com ACTH e dosagem do ACTH endógeno. Após finalização dos testes, deve ser iniciada terapia com glicocorticóides de ação rápida, como hidrocortisona, dexametasona ou succinato sódico de prednisolona. A hidrocortisona é uma excelente escolha para o manejo intensivo da crise adrenal, pois também possui efeito mineralocorticóide (KOENIG, 2013; NELSON E FELDMAN, 2015; SIEBER-RUCKSTUHL, 2022). Se a suplementação com glicocorticóide for imprescindível antes da realização do teste hormonal, deve-se optar pela dexametasona (0,4 a 0,5mg/kg IV, SID) pois esta droga não apresenta reação cruzada com a maioria das metodologias de dosagem de cortisol. Após a estabilização dos sinais gastrointestinais e restabelecimento do apetite, deve ser feita a transição da dexametasona para prednisolona por via oral. A terapia de reposição com mineralocorticóides deve ser iniciada apenas após a estabilização dos pacientes (VARGAS, 2015; NELSON E FELDMAN, 2015; SIEBER-RUCKSTUHL, 2022).

### **2.7.2 TERAPIA CRÔNICA**

Uma vez confirmado o diagnóstico de hipoadrenocorticismismo, o tratamento a longo prazo deve ser iniciado. A terapia poderá ser iniciada assim que o paciente estiver estável, apresentando bom apetite, ausência de êmese, diarreia, fraqueza ou depressão. A suplementação com glicocorticóides é indicada para todas as formas de HpAC, enquanto a suplementação de mineralocorticóides é indicada apenas nos casos de HpAC primário típico, onde há distúrbios eletrolíticos associados às alterações secundárias à deficiência de cortisol (NELSON E FELDMAN, 2015; VARGAS, 2015).

A prednisolona é a droga de escolha, devendo ser instituída em doses iniciais de 0,05 a 0,1mg/kg/dia, podendo ser feita a cada 24h, ou metade da dose a cada 12h. A dose deve ser reduzida gradualmente ao longo de semanas, até que se atinja a menor dose que confira controle das manifestações clínicas. A suplementação excessiva com glicocorticóides deve ser evitada, pois pode haver desenvolvimento de sinais do hipercortisolismo. Em situações de estresse, o organismo precisa de um aporte maior de glicocorticóides, devendo haver aumento na dose, especialmente naqueles animais que utilizam doses muito baixas para manutenção (Tabela 3). Cabe ao tutor saber identificar os acontecimentos que caracterizam uma situação de estresse

para o paciente para que se possa realizar o melhor manejo de dose durante estes eventos (NELSON E FELDMAN, 2015; SIEBER-RUCKSTUHL, 2022).

**Tabela 3: Protocolos de alteração em doses glicocorticóides dos pacientes portadores de HpAC em situações estressantes. Adaptado de Sieber-Ruckstuhl, 2022.**

EVENTO	DOSE DE PREDNISOLONA	OBSERVAÇÕES
Estresse moderado (p.ex viagem de carro, visitas)	Dose dobrada ou triplicada	-
Estresse agudo (p. ex. acidentes, hospitalizações)	Dose elevada para 0,5-2mg/kg, dependendo da intensidade do evento	Contato imediato com o veterinário responsável para manejo da corticoterapia durante estadia em hospital.
Cirurgia eletiva (p. ex. castração, tartarectomia)	Dose elevada para 0,5-2mg/kg dois a três dias antes do procedimento e 0,5-1mg/kg durante estadia em hospital.	Contato imediato com o veterinário responsável para manejo da corticoterapia durante estadia em hospital.

Pacientes com deficiência de aldosterona devem ser suplementados com mineralocorticoide, como a fludrocortisona (Florinefe®) ou pivalato de desoxicortona (DOCP) (Zycortal®). A droga de eleição para a suplementação é o DOCP, por via subcutânea (SC) ou intramuscular (IM). O DOCP não possui efeito glicocorticóide, devendo sempre ser associado à prednisolona. A primeira dose de DOCP pode ser iniciada imediatamente após os resultados dos testes hormonais, confirmando o diagnóstico. O efeito mineralocorticoide é rápido e eficaz, iniciando apenas algumas horas após a injeção (NELSON E FELDMAN, 2015).

A dose preconizada é de 2,2 mg/kg a cada 25 dias, devendo avaliar possíveis necessidades de ajuste na dose com base no monitoramento eletrolítico. Entretanto, o estudo realizado por Bates et al, 2013, onde foram avaliados 49 cães com HpAC, 36 deles foram tratados com doses iniciais de DOCP inferiores a 2,2 mg/kg e 19 destes cães, com doses inferiores a 1mg/kg. No final do estudo, 87,8% dos animais estabilizaram com doses inferiores a 2,2mg/kg, levando os autores a concluírem que doses menores que a preconizada poderiam ser efetivas no manejo de cães com hipoadrenocorticismo. Sieber-Ruckstuhl et al, 2019, demonstraram em estudo com cães portadores de HpAC típico, que a dosagem inicial de 1,5mg/kg de DOCP a cada 28 dias foi adequada para o bom controle dos níveis de sódio e potássio, apesar de cães jovens aparentarem necessitar de doses mais altas.

Os ajustes na dose e frequência de DOCP devem ser realizados de acordo com o monitoramento dos eletrólitos no 14º e 28º dia após o início da terapia (Tabela 4) (SIEBER-RUCKSTUHL, 2022).

**Tabela 4: *Guidelines* para o manejo da dose de DOCP baseado no monitoramento eletrolítico. Adaptado de Sieber-Ruckstuhl, 2022**

<b>INÍCIO DA TERAPIA (DIA 0)</b>	<b>DIA 14</b>	<b>DIA 28</b>	<b>RECOMENDAÇÃO DE MANEJO DE DOSE</b>
	K <sup>+</sup> normal	K <sup>+</sup> normal	Administrar DOCP na mesma dose.
	K <sup>+</sup> normal	Hipocalemia	Não administrar DOCP. Monitorar a cada 7 dias até normalização do potássio. Quando normalizar, administrar DOCP em dose 10% menor.
	K <sup>+</sup> normal	Hipercalemia	Administrar DOCP em dose 10% maior.
Administração de DOCP	Hipocalemia	K <sup>+</sup> normal	Administrar DOCP em dose 10% menor.
	Hipocalemia	Hipocalemia	Não administrar DOCP. Monitorar a cada 7 dias até normalização do potássio. Quando normalizar, administrar DOCP em dose 10% menor.
	Hipocalemia	Hipercalemia	Administrar DOCP em dose 10% maior.
	Hipercalemia	Hipercalemia	Administrar DOCP em dose 10%-20% maior.

O objetivo do monitoramento é encontrar a dose de DOCP que resulte em valores de sódio e potássio dentro da normalidade nos intervalos de 28 a 30 dias. O monitoramento eletrolítico deve ser feito com certa frequência nos primeiros meses de tratamento: no 14º e 28º dia após a primeira aplicação; no 14º e 28º dia após a segunda e terceira aplicação; 2 a 3 meses após a quarta aplicação e posteriormente a cada 6 meses (SIEBER-RUCKSTUHL, 2022).

O acetato de fludrocortisona é um mineralocorticóide sintético, que é uma alternativa para a suplementação caso o tutor prefira a terapia oral diária. A fludrocortisona também possui um intrínseco efeito glicocorticóide e por conta disso, em alguns pacientes a suplementação com prednisolona pode ser dispensável. A dose inicial é de 0,01-0,02 mg/kg/dia por via oral em dose única ou dividida duas vezes ao dia. A dose deve receber acréscimos até o alcance de bom controle, o qual é avaliado de acordo com o estado geral do paciente e o perfil eletrolítico. Frequentemente são necessários aumentos na dose durante o primeiro ano de tratamento. O monitoramento eletrolítico deve ser semanal até que a dose ideal seja estabelecida e, posteriormente, a checagem de sódio e potássio deve ser realizada de 2 a 3 vezes ao ano (FELDMAN E NELSON, 2015; VARGAS, 2015).

Segundo o estudo de Baumstark et al, 2014, o DOCP demonstrou maior eficácia na normalização dos eletrólitos e na estabilização da atividade plasmática da renina quando comparada com pacientes tratados com fludrocortisona. Os autores concluem que o DOCP é o fármaco que promove normalização mais consistente dos eletrólitos e com menor incidência de efeitos adversos.

## **2.8 PROGNÓSTICO**

O prognóstico para cães HpAC primário típico, atípico e secundário é excelente, desde que sejam feitas adequadamente as suplementações com glicocorticóides e, ocasionalmente, mineralocorticóides. Não há como estimar a expectativa de vida destes pacientes, pois geralmente os cães portadores de HpAC morrem em decorrência de outras comorbidades ou eventos, não havendo correlações clínicas com a doença endócrina (KOOISTRA, 2010; VARGAS, 2015).



## 2.9 RELATO DE CASO

O presente relato descreve um caso de hipoadrenocorticismo primário típico em um canino, fêmea, aproximadamente 1 ano e 3 meses de idade, castrada, sem raça definida (SRD), atendida pelo setor de Endocrinologia e Metabologia de Pequenos Animais da Clínica Veterinária Canis e Catus Especialidades.

A paciente possuía histórico de perda de peso progressiva, apatia, êmese crônica, diarreia, inapetência e queda intensa de pêlos. Recentemente passou por três dias de internação em outro serviço veterinário, onde a hospitalização se deu em decorrência de desidratação intensa, sinais gastrointestinais, apetite seletivo e prostração. Exames prévios à internação revelaram azotemia (aumento de uréia, creatinina e SDMA), hiponatremia e hipercalemia (Tabela 5). O animal apresentou melhora significativa do quadro após fluidoterapia e corticoterapia. Foi repetida dosagem de eletrólitos, onde foi observada melhora nos valores de sódio e potássio (Tabela 6) e normalização de uréia e creatinina. Paciente também possuía exame que avalia o painel completo de hemoparasitas caninos (*Real time PCR*) sendo feita pesquisa de *Ehrlichia canis*, *Babesia canis*, *Leishmania infantum (chagasi)*, *Anaplasma platys*, *Mycoplasma haemocanis*, *Rangelia vitalli* e *Hepatozoon spp.*, todos negativos. Tutora disponibilizou ultrassonografia recente da canina, onde o pólo caudal da adrenal esquerda media 0,21cm e o pólo caudal da adrenal direita media 0,35cm, constatando atrofia adrenal bilateral.

**Tabela 5: Ionograma de canina SRD durante internação prévia.**

DESCRIÇÃO	RESULTADO	INTERVALO DE REFERÊNCIA
Sódio	↓ 121 mEq/L	145-157 mEq/L
Potássio	↑ 6,3 mEq/L	3,5-5,5 mEq/L
Razão Na:K	19,2	-

**Tabela 6: Ionograma de canina SRD após três dias de internação.**

DESCRIÇÃO	RESULTADO	INTERVALO DE REFERÊNCIA
Sódio	↓ 134 mEq/L	145-157 mEq/L
Potássio	4,9 mEq/L	3,5-5,5 mEq/L
Razão Na:K	27,3	-

Após a internação, foi prescrito prednisolona (Predsim®) por 20 dias na dose de 0,5 mg/kg SID por equipe do outro serviço veterinário. Posterior ao tratamento, foi repetida a USG abdominal e não haviam novas alterações dignas de nota, permanecendo o achado de atrofia

adrenal bilateral. Diante da suspeita de hipoadrenocorticismo, a paciente foi encaminhada para atendimento especializado.

Na consulta endocrinológica realizada no dia 19/07/2022 na Clínica Veterinária Canis e Catus Especialidades, o animal estava alerta, ECC 3/9 (Figura 15), 6,950kg, desidratação 7%, mucosas pálidas (Figura 16), média PAs 90mmHg, evidente queda de pêlos com pontos alopécicos, mas a tutora relatou que anteriormente a queda era mais intensa. Refere também apetite seletivo, poliúria e polidipsia. Neste período, a paciente estava há sete dias sem uso de prednisolona. Foi realizada coleta para hemograma, glicose, SDMA, sódio, potássio e cloro (Tabela 8 e 9) e solicitadas as dosagens hormonais de ACTH endógeno, cortisol basal, cortisol pós-ACTH e aldosterona pós-ACTH.



**Figura 15:** À esquerda, paciente no primeiro dia de atendimento, apresentando ECC 3/9, desidratação, focos alopécicos, costelas visíveis e reentrância abdominal acentuada. **Figura 16:** Mucosa oral moderadamente hipocorada.

Fonte: Arquivo pessoal, 2022.

Paciente retornou no dia seguinte em jejum alimentar de 8h para execução dos testes hormonais. Foi realizada a primeira coleta, a qual foi utilizada para dosagem de ACTH endógeno e cortisol basal. Imediatamente após a coleta, foi administrado ACTH sintético (ACTHEL® 25UI) 5mcg/kg por via IV. Uma hora depois, nova coleta foi realizada, onde foi dosado cortisol pós-ACTH e aldosterona pós-ACTH. As dosagens de cortisol basal, cortisol pós-ACTH e aldosterona pós-ACTH foram realizadas pela metodologia de radioimunoensaio e o ACTH por quimioluminescência.

Os resultados estavam disponíveis cerca de 48h após o procedimento (Tabela 7), confirmando o diagnóstico de hipoadrenocorticism primário típico.

**Tabela 7: Dosagens hormonais de canina SRD, confirmando hipoadrenocorticism primário típico.**

DESCRIÇÃO	RESULTADO	INTERVALO DE REFERÊNCIA
ACTH endógeno	↑ 1458,00 pg/mL	10,0 - 45,0 pg/mL
Cortisol basal	↓ 0,18 mcg/dL	1,0 - 4,6 mcg/dL
Cortisol pós-ACTH	↓ 0,45 mcg/dL	5,0 - 17,0 mcg/dL
Aldosterona pós-ACTH	↓ 7,39 pg/mL	55,6 - 737,2 pg/mL

**Tabela 8: Eritrograma realizado no momento do diagnóstico de hipoadrenocorticism em canina SRD.**

ERITROGRAMA	RESULTADO	INTERVALO DE REFERÊNCIA
Hemácias	↓ 4,25 milhões/mm <sup>3</sup>	5,5 - 8,5 milhões/mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	9,1 g/dL	12 - 18 g/dL
Hematócrito	↓ 30%	37 - 35%
V.C.M.	71 fL	55,6 - 737,2 pg/mL
H.C.M.	21 PG	21-25 pg
C.H.C.M.	↓ 30%	31 - 34%
R.D.W.	13	12 - 15
Série de Plaquetas	↑ 550.000/mm <sup>3</sup>	200.000 - 500.000/mm <sup>3</sup>
PPT	↑ 9,0 g/dL	5,5 - 8,0 d/dL

**Tabela 9: Bioquímica sérica executada no momento do diagnóstico de hipoadrenocorticism em canina SRD.**

DESCRIÇÃO	RESULTADO	INTERVALO DE REFERÊNCIA
Glicose	↑ 151 mg/dL	74 - 143 mg/mL
SDMA	14 mcg/dL	0 - 14 mcg/dL
Sódio	↓ 125 mEq/L	144 - 160 mEq/L
Potássio	5,5 mEq/L	3,5 - 5,8 mEq/L
Razão Na:K	23	-
Cloro	93 mEq/L	109 - 122 mEq/L

O eritrograma evidenciava anemia normocítica hipocrômica e discreta trombocitose, além de aumento nos valores de PPT, sugerindo desidratação moderada no momento da coleta (Tabela 8). Leucograma não apresentou alterações dignas de nota. A bioquímica sérica demonstrava discreta hiperglicemia, hiponatremia e hipocloremia e, apesar dos valores de potássio estarem dentro da normalidade, havia tendência à hipercalemia. O SDMA foi solicitado para reavaliação devido a histórico de discreto aumento, o qual apresentou resultado dentro do intervalo de referência.

No retorno, 23/07/2022, a paciente estava pesando 7,15kg, demonstrando ganho de peso de 200g. Os resultados foram entregues à tutora, a qual foi informada sobre o diagnóstico. O fármaco de escolha para reposição dos mineralocorticóides foi o DOCP (*Zycortal*®) e os glicocorticóides com a prednisolona (*Predsim*®). A dose inicial utilizada do DOCP foi de 1,5 mg/kg por via subcutânea inicialmente a cada 28 dias. A prednisolona foi prescrita em dose de 0,1 mg/kg SID, uso contínuo. Em situações de estresse moderado (p. ex. viagens, visitas, banho e tosa), o dobro da dose deve ser administrado antes desses eventos. Em situações de estresse agudo não previsto (p. ex. acidentes, hospitalização), foi recomendado administração de 1,5 mg/kg e comunicação imediata com endocrinologista veterinário responsável para possível manejo do protocolo. Seis dias após o início do tratamento, a tutora entrou em contato e referiu que a paciente estava em excelente estado geral, bom apetite e aparentava ganho de massa magra.

O protocolo de monitoramento consistia na dosagem de eletrólitos (sódio, potássio e cloro) nos dias 14 e 21 após o início do tratamento e após 28 dias, realização de eletrólitos, hemograma, albumina, uréia, creatinina e urinálise. Entretanto, a tutora só executou o monitoramento dos dias 14 e 28.

Vinte e oito dias após o início do tratamento, no dia 20/08/2022, foi realizada nova consulta na cidade de Mossoró/RN. A tutora trouxe os resultados dos exames de monitoramento (Tabela 10, 11 e 12), ficando pendente o hemograma e a urinálise devido às limitações da localidade.

**Tabela 10: Monitoramento eletrolítico de canina SRD com diagnóstico de hipoadrenocorticism 14 dias após a primeira aplicação de DOCP.**

DESCRIÇÃO	RESULTADO	INTERVALO DE REFERÊNCIA
Sódio	153 mEq/L	144-160 mEq/L
Potássio	3,7 mEq/L	3,5 - 5,8 mEq/L
Razão Na:K	41	-
Cloro	113 mEq/L	109 - 122 mEq/L

**Tabela 11: Monitoramento eletrolítico de canina SRD com diagnóstico de hipoadrenocorticism 28 dias após a primeira aplicação de DOCP.**

DESCRIÇÃO	RESULTADO	INTERVALO DE REFERÊNCIA
Sódio	159 mEq/L	144-160 mEq/L
Potássio	4,7 mEq/L	3,5 - 5,8 mEq/L
Razão Na:K	34	-
Cloro	↑ 124 mEq/L	109 - 122 mEq/L

**Tabela 12: Bioquímica sérica de canina SRD com diagnóstico de hipoadrenocorticismo 28 dias após a primeira aplicação de DOCP.**

DESCRIÇÃO	RESULTADO	INTERVALO DE REFERÊNCIA
Uréia	34,2 mg/dL	0,5 - 1,5 mg/dL
Creatinina	0,69 mg/dL	21,4 - 59,92 mg/dL
Relação uréia:creatinina	50	-
Albumina	3,52 g/dL	2,6 - 3,3 g/dL

Neste novo atendimento, a paciente se mostrou bastante ativa, interativa, brincando, ECC 4/9, 8,5kg (Figura 17), normotérmica, normocorada, hidratada, ausculta cardíaca e pulmonar sem alterações.



**Figura 17:** Antes e depois do início do tratamento com DOCP e com Prednisolona, onde a paciente apresentou melhora fenotípica significativa, com ganho de massa magra e aumento de ECC. À esquerda, 19/07/2022, momento do primeiro atendimento. À direita, 20/08/2022, 28 dias após a primeira aplicação do Zycortal®.

Fonte: Arquivo pessoal, 2022

Durante a anamnese, foi informado que houve redução significativa dos sinais clínicos: redução da poliúria e polidipsia, normalização do apetite, aumento de atividade e redução na queda de pêlos. Os ionogramas realizados no 14º e 28º dia após a primeira aplicação de DOCP

revelavam eucalemia e eunatremia. Comparando os valores de potássio nos dois exames, o segundo evidenciava tendência à hipercalemia, sendo um fator determinante para a decisão de repetição da aplicação DOCP naquele momento, mantendo a dose inicial de 1,5 mg/kg. Não foi necessária modificação na dose de prednisolona. Foi recomendado retorno em 28 dias para monitoramento de hemograma, ureia, creatinina, albumina, eletrólitos (potássio, sódio e cloro) e prevista nova aplicação de *Zycortal*®.

No novo retorno, paciente se mostrou alerta, dócil, responsiva, interativa, pesando 9,100kg, ECC 5/9, TR 39,0°C, normocorada, ausculta pulmonar sem alterações, 85 bpm, pulso firme e regular e PAs média de 140 mmHg. As áreas que anteriormente eram de alopecia focal apresentavam evidente repilagem (Figura 18 e 19).



**Figura 18 e 19:** Crescimento piloso em áreas que anteriormente apresentavam alopecia focal.

Conforme solicitado, os exames de monitoramento foram trazidos pela tutora, os quais apresentavam valores dentro do intervalo de referência. Os resultados dos eletrólitos, especialmente os valores de potássio (Tabela 13), permitiram evidenciar um bom controle da dose de DOCP, sendo realizada terceira aplicação de *Zycortal*®, mantendo a dose inicial de 1,5mg/kg por via subcutânea. Devido ao ganho de peso, foi feito reajuste do volume da Prednisolona, sendo mantida a dose de 0,1 mg/kg a cada 24 horas.

**Tabela 13: Monitoramento eletrolítico de canina SRD com diagnóstico de hipoadrenocorticism 28 dias após a segunda aplicação de DOCP.**

<b>DESCRIÇÃO</b>	<b>RESULTADO</b>	<b>INTERVALO DE REFERÊNCIA</b>
Sódio	153 mEq/L	144 – 160 mEq/L
Potássio	3,7 mEq/L	3,5 – 5,8 mEq/L
Relação Na:K	41,3	-
Cloro	113 mEq/L	109 – 122 mEq/L

Desde o momento do diagnóstico e início da terapia preconizada em literatura, a paciente não voltou a manifestar sintomas da doença e seguiu apresentando constante evolução positiva, evidenciada a cada avaliação. Continua com comportamento ativo, interativo e responsivo, mantendo administrações de DOCP a cada 28 dias com monitoramento eletrolítico sendo realizado mensalmente.

### 3. DISCUSSÃO

O hipoadrenocorticismo ou doença de Addison é o resultado de uma deficiência na secreção de glicocorticóides e mineralocorticóides, ocasionada por uma destruição das camadas adrenocorticais de ambas as glândulas adrenais ou por defeito na secreção do ACTH hipofisário. Todas as manifestações clínicas desta endocrinopatia são inespecíficas e muitas vezes crônicas, mimetizando inúmeras outras comorbidades, tornando o diagnóstico assertivo um grande desafio para a classe médico-veterinária (PETERSON, 1996; GRECO, 2007; NELSON E FELDMAN, 2015).

Considerada uma doença rara, o percentual de incidência do HpAC gira em torno de 0,3% (KELCH et al, 1998), mas vale ressaltar que a dificuldade no reconhecimento das alterações torna esta endocrinopatia subdiagnosticada, podendo haver subestimação dos valores estatísticos. No hipoadrenocorticismo primário, os casos cursam com a deficiência de glicocorticóides e mineralocorticóides, como no caso relatado no presente trabalho, que caracteriza a forma clássica da doença (PETERSON, 1996; NELSON E FELDMAN, 2015).

O hipoadrenocorticismo é uma doença a qual as fêmeas castradas têm maior predisposição ao desenvolvimento. O levantamento estatístico feito no estudo de KELCH et al, 1998, onde foram avaliados 262 cães com diagnóstico confirmado de HpAC, 70% do total dos pacientes eram fêmeas. Do total destas, 90% eram castradas. O caso é relatado é totalmente compatível com o descrito na literatura, se tratando do relato de uma fêmea castrada.

As raças comumente afetadas por esta endocrinopatia são os SRD, Poodle, Pastor Alemão, Labrador Retriever, São Bernardo, West Highland White Terrier, Golden Retriever, Dogue Alemão e Rottweilers (PETERSON, 1996; KELCH, 1998; THOMPSON, 2007). O caso apresentado corrobora com os achados literários, evidenciando o caso de um cão SRD.

Em relação à idade dos pacientes no momento do diagnóstico, os autores relatam ocorrência de casos da juventude à senilidade. PETERSON, 1996, cita faixa etária de quatro meses a quatorze anos de idade; por outro lado, KELCH, 1998, apresenta média de quatro e meio anos no diagnóstico. Em geral, a maioria desenvolve a doença entre a juventude e meia-idade, sendo a literatura compatível com o caso descrito (NELSON E FELDMAN, 2015).

Os achados clínicos compatíveis com o hipoadrenocorticismo são vagos, além de costumarem ocorrer de forma intermitente, sendo os principais deles a inapetência, apatia, letargia, vômitos, diarreia, perda de peso, fraqueza, tremores e anorexia. Cerca de 15% dos cães apresentam melena e hematoquezia, resultando em anemia severa. Geralmente, o paciente é responsivo a tratamentos inespecíficos, como fluidoterapia e estimulantes do apetite, mas os sinais tendem a recidivar dias ou semanas depois (MELIÁN E PETERSON, 1996; GRECO,



2007; NELSON E FELDMAN, 2015). Autores relatam que a maioria dos cães são diagnosticados no momento em que a crise addisoniana está instalada, caracterizada principalmente pelo estado de choque hipovolêmico (NELSON E FELDMAN, 2015). A paciente do caso relatado apresentou histórico de manifestações clínicas correspondentes com uma crise addisoniana, estabilizada após reidratação e terapia de suporte. Entretanto, não foi neste momento que a mesma foi diagnosticada, uma vez que a suspeita de hipoadrenocorticismo só foi levantada após a execução da ultrassonografia abdominal e confirmação diagnóstica mediante realização de testes hormonais algumas semanas após a crise.

A hipercalcemia, hiponatremia e valores de razão Na:K inferiores a 27:1 são as alterações laboratoriais mais clássicas nos pacientes com HpAc primário típico, sendo frequentemente a motivação para a investigação com o teste de estimulação com ACTH. A ausência de alterações eletrolíticas nos pacientes com HpAc primário atípico ou secundário torna o diagnóstico mais desafiador, além das alterações clínico-patológicas serem inespecíficas. Por conta disto, é importante que os clínicos gerais passem a incluir o hipoadrenocorticismo como diagnóstico diferencial em pacientes com manifestações clínicas e laboratoriais vagas e intermitentes (GRECO, 2007; THOMPSON, 2007; NELSON E FELDMAN, 2015). Os achados mais frequentes em hemograma incluem anemia não-regenerativa moderada a severa, linfocitose, eosinofilia e neutrofilia. No painel bioquímico, a azotemia está presente na maioria dos casos, sendo relatada também a hipocloremia, hiperfosfatemia, hipercalcemia, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, hipocolesterolemia, hipoglicemia, elevação de enzimas hepáticas (ALT e FA) e acidose metabólica (PETERSON, 1996; GRECO, 2007; NELSON E FELDMAN, 2015). A paciente do caso descrito possuía algumas alterações laboratoriais correspondentes com as alterações supracitadas, a qual apresentava anemia normocítica hipocrômica, hiponatremia, hipocloremia, hipercalcemia, azotemia pré-renal e razão Na:K 19,2.

O exame ultrassonográfico é uma excelente ferramenta que pode ser utilizada como triagem nos casos de hipoadrenocorticismo, permitindo avaliar a morfologia de ambas as glândulas adrenais. A atrofia adrenal é evidenciada diante de uma redução no tamanho do pólo caudal das glândulas (VARGAS, 2015). Nelson e Feldman, 2015, relatam que o tamanho médio do pólo caudal de ambas as glândulas adrenais em pacientes portadores de HpAC é de 0,32cm. Em estudo mais recente, Melián et al, 2020, avaliaram o tamanho médio das adrenais em cães saudáveis de acordo com o porte. Os resultados apontaram tamanho médio de pólo caudal em torno de 0,55cm em AE e 0,68 em AD no grupo de 5kg a 10kg. No caso relatado no

presente trabalho, houve correspondência com a literatura no que diz respeito à sugestão de atrofia adrenal bilateral baseado nos achados ultrassonográficos. A paciente descrita, pesando 6,95 kg, possuía medida de pólo caudal da AE de 0,21cm e de AD de 0,35cm, confirmando a caracterização de atrofia adrenal bilateral descrita em estudos prévios..

O diagnóstico definitivo da insuficiência adrenal requer a comprovação do mau funcionamento das glândulas, sendo necessária a realização do teste de estimulação com ACTH, considerado o método de eleição para o diagnóstico (VARGAS, 2015). O teste consiste na dosagem do cortisol basal e do cortisol após a administração de ACTH sintético na dose de 5 mcg/kg por via intravenosa. Cães com hipoadrenocorticismo exibirão uma resposta subnormal ao ACTH, onde a concentração do cortisol basal e pós-ACTH é baixa ou indetectável (GRECO, 2007). O teste de estimulação da paciente SRD relatada coincidiu com o previsto em bibliografia, exibindo resultados de cortisol basal de 0,18 mcg/dL (Ref. 1,0 - 4,6 mcg/dL) e de cortisol pós-ACTH de 0,45 mcg/dL (Ref. 5,0 - 17,0 mcg/dL).

Apesar de ser o método considerado *gold standard*, o teste de estimulação com ACTH não permite discernir o hipoadrenocorticismo em primário típico, atípico ou secundário. A dosagem do ACTH endógeno permite a diferenciação do HpAC primário e secundário, avaliando a funcionalidade da hipófise. A aldosterona é dosada quando se deseja identificar se há comprometimento da zona glomerulosa, resultando numa deficiência de mineralocorticóides, mas este hormônio é medido em menor frequência na rotina, uma vez que é possível presumir a sua deficiência na ocorrência de hipercalemia e hiponatremia (PETERSON, 1996; NELSON E FELDMAN, 2015). No caso da paciente SRD, além do teste de estimulação, foram executados o ACTH endógeno e a aldosterona pós-ACTH. O ACTH endógeno exibiu um resultado extremamente elevado de 1458,00 pg/mL (Ref. 10,0 - 45,0 pg/dL), sugerindo hipocortisolemia severa. A aldosterona pós-ACTH (7,39 pg/mL) apresentou valor demasiado inferior ao intervalo de referência (Ref. 55,6 - 737,2 pg/mL), confirmando um diagnóstico de hipoadrenocorticismo primário típico.

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O hipoadrenocorticismo canino é uma endocrinopatia que, apesar de rara, é muito bem descrita na literatura. Devido a inexistência de um sinal clínico patognomônico e manifestações que mimetizam inúmeras patologias, o seu diagnóstico é um desafio na rotina veterinária, onde os pacientes por vezes recebem diagnósticos equivocados ou tardios.

É importante que pacientes que apresentem depressão, inapetência e outros sinais gastrointestinais com caráter crônico e intermitente tenham o HpAC incluído na lista de

diagnóstico diferencial, tornando-o elegível para a execução dos testes confirmatórios. Uma vez confirmada a doença, a terapia permite que estes animais tenham uma longa sobrevida com excelente qualidade de vida.

## 5. REFERÊNCIAS

ADDISON, T.; **On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules.** Samuel Highley, London, 1855.

AIRES, M. M. *et al.* **Fisiologia.** 4<sup>a</sup> . ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. 1352 p.

BATES, J., SHOTT, S.; SCHALL, W.; **Lower initial dose desoxycorticosterone pivalate for treatment of canine primary hypoadrenocorticism.** Australian Veterinary Journal, ed.91, p77–82, 2013.

BAUMSTARK, M. E., NUSSBERGER, J., BORETTI, F. S., BAUMSTARK, M. W., RIOND, B., REUSCH, C. E., SIEBER-RUCKSTUHL, N. S.; **Use of Plasma Renin Activity to Monitor Mineralocorticoid Treatment in Dogs with Primary Hypoadrenocorticism: Desoxycorticosterone Versus Fludrocortisone.** Journal of Veterinary Internal Medicine, ed.28(5), p.1471–1478, 2014.

BAUMSTARK, M.E.; SIEBER-RUCKSTUHL, N.S.; MULLER, C.; WENGER, M.; BORETTI, F.S.; REUSCH, C.E.; **Evaluation of aldosterone concentrations in dogs with hypoadrenocorticism,** J Vet Intern Med 28:154, 2014

BETTERLE C, VOLPATO M, PEDINI B, CHEN S, REES SMITH B, FURMANIAK J. **Adrenal-cortex autoantibodies and steroid-producing cells autoantibodies in patients with Addison’s disease: comparison with immunofluorescence and immunoprecipitation assays.** J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999

BRATLAND, E; HUSEBYE, E.S; **Cellular immunity and immunopathology in autoimmune Addison’s disease.** Molecular and Cellular Endocrinology, 2011.

BROWN-SÉQUARD, C. E. . **Recherches experimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules adrenals.** Arch Gen Med 5:385–401. 1856

CARLSON, G.P. **Fluid electrolyte and acid-base balance.** In: KANECO, J. Clinical biochemistry of domestic animals 5.ed. London: Academic, 1997

CUNNINGHAM, J.G.; KLEIN, B.G.; **Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology**, 6th edition. Missouri: Elsevier; 2020.

DE HEDGE, G.A.; COLBY, H. D.; GOODMAN, R.L.; **Clinical endocrine physiology**, Philadelphia, 1987, Saunders.

DUKES, W.O. **Fisiologia dos Animais Domésticos**, 13ª edição. São Paulo: Grupo GEN, 2017.

ÉVORA, P. R.; REIS, C. L.; FERREZ, M. A.; CONTE, D. A.; GARCIA, L. V. **Distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico e do equilíbrio ácido básico: uma revisão prática**. Medicina, v.32, p.451-469, 1999.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W.; Reusch C, Scott-Moncrieff JCR. **Canine & feline endocrinology**. 4th ed. St. Louis, MI: Elsevier Saunders; 2015.

FREITAS, M. D.; FERREIRA, M. G.; FERREIRA, P. M.; CARVALHO, A. Ú.; LAGE, A. P.; HEINEMANN, M. B.; FILHO, E. J. F. **Equilíbrio Eletrolítico e Ácido-base em bovinos**. Ciência Rural, v. 40, p. 2608-2615, 2010

GALAC, S., REUSCH, E. C., KOOISTRA, S. H.; RIJNBERK, A. (2010). Adrenals, in Rijnberk, A.; Kooistra, S. H. (Eds.), **Clinical Endocrinology of Dogs and Cats, An Illustrated Text**, (2ed revised ed) (pp 96-110). Hannover: Schlütersche.

GRECO, D. S.; **Hypoadrenocorticism in Small Animals**. Clinical Techniques in Small Animal Practice, 22(1), 32–3, 2007.

HANSON, J. M.; VAN HOOFD, M. M.; VOORHOUR, G.; TESKE, E.; KOOISTRA, H. S.; MEIJ, B. P.; **Efficacy of Transsphenoidal Hypophysectomy in Treatment of Dogswith Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism**. J Vet Intern Med;19:687–694, 2005.

HERRTAGE, M. E.; **Ultrasonography of the Endocrine Glands**. WSAVA Congress. University of Cambridge, 2002.

JUNQUEIRA, L. C. U., CARNEIRO, J.; **Histologia Básica - Texto e Atlas.** - 13. ed. São Paulo: Grupo GEN, 2017.

KENDALL, E. C.; **The development of cortisone as a therapeutic agent**, Nobel Lecture, December 11, 1950. Nobelprize.org. Disponível em: (PDF online): <<https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/kendall-lecture.pdf>>. Acesso em 10 de agosto de 2022.

KOENIG, A.; **Endocrine Emergencies in Dogs and Cats.** Vet Clin Small Anim. ed. 43 p.869–897, Georgia, 2013.

LATHAN, P.; TYLER, J.; **Canine Hypoadrenocorticism: Pathogenesis and Clinical Features.** Mississippi State University, 2005.

LIFTON, S.J., KING, L.G., ZERBE, C.A.; **Glucocorticoid deficient hypoadrenocorticism in dogs: 18 cases (1986–1995).** JAVMA 209:2076–2081, 1996.

MEDINGER, T.L.; WILLIAMS, D.A.; BRUYETTE, D.S.; **Severe gastrointestinal tract hemorrhage in three dogs with hypoadrenocorticism.** J Am Vet Med Assoc. Junho, 1993.

MELIÁN, C.; PÉREZ-LÓPEZ, L.; SAAVEDRA, P.; RAVELA-GARCÍA, A. G.; SANTOS, Y.; JABER, J. R.; **Ultrasound evaluation of adrenal gland size in clinically healthy dogs and in dogs with hyperadrenocorticism;** British Veterinary Association, 2020.

MELIÁN, C.; PETERSON, M. E.; **Diagnosis and treatment of naturally occurring hypoadrenocorticism in 42 dogs.** Journal of Small Animal Practice, 37, p. 268–275, (1996)

MORAIS, H. A.; DIBARTOLA, S. P.; **Advances in Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders,** Vet Clin Small Anim, 38(3), p.423-754; 2008.

O'BRIEN, D.P.; KROLL, R.A.; JOHNSON, G.C., *et al.* **Myelinolysis after correction of hyponatremia in two dogs.** J Vet Intern Med, 1994.

OLIVEIRA, J. B., SANTOS, L. P. C. B.; FREITAS, L. M. R.; **Circulação Extracorpórea e Desequilíbrio Hidroeletrólítico**. Journal Health NPEPS; Goiás, 2017.

PETERSON, M. E.; KINTZER, P. P.; KASS, P.H.; **Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases (1979–1993)**. J Am Vet Med Assoc, 1996.

PETERSON, M. E., KINTZER, P.P.; **Hypoadrenocorticism**. In: Bonagura JD, Twedt DC, editors. Kirk's Current Veterinary Therapy. XIV ed.. St. Louis: Elsevier; 2009.

PETERSON, M.E., MOONEY, C.T.; **Manual de endocrinologia em cães e gatos**. – 4. ed. – São Paulo: Roca, 2015.

PLATT, S.R.; CHRISMAN, C.L.; GRAHAM, J.; CLEMMONS, R.M.; **Secondary hypoadrenocorticism associated with craniocerebral trauma in a dog**. J Am Anim Hosp Assoc 35:117–122, 1999.

ROGERS W.; STRAUS, J.; CHEW, D.; **Atypical hypoadrenocorticism in three dogs**. JAVMA 179:155–158, 1981

SIEBER-RUCKSTUHL, N. S., REUSCH, C. E., HOFER-INTEEWORN, N., KUEMMERLE-FRAUNE, C., MÜLLER, C., HOFMANN-LEHMANN, R.; BORETTI, F. S.; **Evaluation of a low-dose desoxycorticosterone pivalate treatment protocol for long-term management of dogs with primary hypoadrenocorticism**. Journal of Veterinary Internal Medicine, 2019.

SIEBER-RUCKSTUHL, N. **Addison's disease: management and monitoring**. Clinic for Small Animal Internal Medicine. University of Zurich, Bologna, 2022.

SOUZA, M. H. L.; Elias, D.O.; **Fundamentos da Circulação Extracorpórea**. Rio de Janeiro: Centro Editorial Alfa; 2006.

STIVANIN, S.C.B. **Desequilíbrio eletrolítico: sódio, potássio e cloro**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2014

THOMPSON, A. L., SCOTT-MONCRIEFF, J. C.; ANDERSON, J. D.; **Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985–2005).** Journal of the American Veterinary Medical Association, 2007.

VARGAS, A. M.; **Hipoadrenocorticism** *in*: JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P. D; KOGIKA, M. M.. Tratado de medicina interna de cães e gatos. 1ed, Rocca, Rio de Janeiro, 2015.

VAN LANEN, K.; SANDE, A.; **Canine Hypoadrenocorticism: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment.** Topics in Companion Animal Medicine, 2014.

WENGER, M.; MUELLER, C.; KOOK, P. H.; REUSCH, C. E.; **Ultrasonographic evaluation of adrenal glands in dogs with primary hypoadrenocorticism or mimicking diseases.** Veterinary Record, ed. 167, p. 207–210, 2010.

WILLARD, M.D.; SCHALL, W.D.; MCCAWE, D.E.; NACHREINER, R.F.; **Canine hypoadrenocorticism: report of 37 cases and review of 39 previously reported cases.** J Am Vet Med Assoc, 1982.