

Ketlyn Garcia de Freitas

**HIPOADRENOCORTICISMO EM UM CANINO:
RELATO DE CASO**

Curitibanos

2019

Universidade Federal de Santa Catarina

Centro de Ciências Rurais

Curso de Medicina Veterinária

Ketlyn Garcia de Freitas

HIPOADRENOCORTICISMO EM UM CANINO: RELATO DE CASO

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Medicina Veterinária do Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Malcon Andrei Martinez Pereira

Curitiba

2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Freitas, Ketlyn Garcia de
HIPOADRENOCORTICISMO EM UM CANINO : Relato de caso /
Ketlyn Garcia de Freitas ; orientador, Malcon Andrei
Martinez Pereira, 2019.
40 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Campus
Curitibanos, Graduação em Medicina Veterinária,
Curitibanos, 2019.

Inclui referências.

1. Medicina Veterinária. 2. Hipoadrenocorticismos. 3.
Síndrome de Addison. 4. Adrenal. 5. Cães. I. Pereira,
Malcon Andrei Martinez. II. Universidade Federal de Santa
Catarina. Graduação em Medicina Veterinária. III. Título.

Ketlyn Garcia de Freitas

HIPOADRENOCORTICISMO EM UM CANINO: RELATO DE CASO

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Bacharelado em Medicina Veterinária e aprovado em sua forma final pela seguinte banca:

Curitibanos, 29 de novembro de 2019.

Prof. Dr. Alexandre de Oliveira Tavela
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Malcon Andrei Martinez Pereira
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Marcy Lancia Pereira
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

MV Caio José Lorenzão
Avaliador
Clínica Veterinária Vet na Sua Casa

Dedico este trabalho aos meus pais, Claudio e Bianca, meu irmão, Davy e ao meu namorado, Bruno os quais devo todo amor e dedicação e ao meu avô Zalmo, o qual me mostrou o verdadeiro significado de força.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, pela força que me deu para lutar até alcançar essa grande conquista, mesmo com tantas adversidades.

Gostaria de agradecer aos meus pais, sem o ensinamento e apoio de vocês esta conquista nunca seria possível. Obrigada por cada minuto de dedicação comigo ao longo de todos esses anos e por sempre apoiarem minhas decisões, por mais que eu mudasse a cada vez que os visitasse. Eu amo muito vocês.

Ao meu irmão, que mesmo sem imaginar, sempre me deu forças para continuar e não desistir desse sonho. Te amo.

Ao meu namorado e parceiro a 5 anos, que ao longo desta luta intensa e longa, nunca saiu do meu lado, pelas inúmeras horas de viagem para me ver, por aceitar essa loucura de viver quase 500km de distância, pela imensa ajuda para que esse trabalho fosse finalizado, obrigada. Eu te amo.

Aos meus avós, Terezinha, Zalmo, Lourdes e Edemir, pois sem vocês eu não existiria, nem gostaria. Obrigada a todos vocês por me ensinarem a ter força e nunca desistir, pois sempre é possível ter um futuro melhor e por me ensinarem que nada vem fácil nesta vida.

À família que Curitiba nos deu, Maria, David, Guilherme P, Diully, Duda M., Lucas, Vanessa, Vini, Yasmin, Victória, Matheus, Juliana vocês tornaram a vida na cidade mais leve e mais divertida, um grande obrigada, por toda janta, pastel no colorido, noites de masterchef e festas.

A Maria Eduarda Hindlmayer, por ter entrado de mansinho na minha vida e hoje ocupar um espaço enorme em meu coração. Você foi essencial para esta conquista, não tenho palavras que pormenorizem o quão especial foi nesta luta. Eu te amo.

Aos colegas de turma, afinal foram 5 anos juntos todos os dias, dividindo o conhecimento e sempre ajudando uns aos outros, aos churras no fim da semana, as aulas práticas as 4 da manhã, aos mate compartilhados, sentirei falta de vocês e espero que todos vocês conquistem o lugar ao sol que tanto almejam, por que sei que todos nós somos capazes.

A todos meus professores, não apenas da universidade, mas da vida, sem todo o apoio de vocês isto não seria possível, que sempre ofereceram um ensino de qualidade, lembrarei de cada um com uma imensa gratidão.

Ao meu orientador Prof. Malcon, obrigada por todos os semestres que me acompanhou na faculdade, por sempre almejar o crescimento dos teus alunos, por sempre estar de portas abertas para nós e por toda a paciência comigo nesta reta final.

A todo o pessoal do Mundo Animal Centro Veterinário, por todo o conhecimento partilhado, carinho e atenção, todos vocês são incríveis e sentirei saudades.

E por fim a todos que perdi nestes anos de luta atrás do tão sonhado diploma, vocês sempre estarão em meu coração e mente, vocês me deram forças para nunca desistir, Bisa, Nene, tia Ana, Zé e vô Zalmo, obrigada por todos os momentos que vivemos juntos neste lado da vida.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

(Martin Luther King)

RESUMO

Este relato tem como objetivo apresentar um caso de hipoadrenocorticismismo primário em uma fêmea canina maltês, com sete anos de idade, atendida no Mundo Animal Centro Veterinário, em Porto Alegre (RS). A paciente apresentava na anamnese e exame clínico tremores, poliúria com incontinência urinária, disenteria e hipoglicemia. Nos exames laboratoriais, demonstraram apenas uma eritrocitose (aumento na contagem de eritrócitos, hemoglobina e hematócrito), frutossamina baixa e aumento de uréia. Por meio da realização de uma ecografia foi observado dimensões reduzidas de ambas adrenais. Foi solicitada a realização do teste de estimulação com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), onde observou-se baixa concentração plasmática de cortisol antes e após a estimulação. Este dado confirmou a suspeita clínica, permitindo o início do tratamento com fludrocortisona.

Palavras-chave: adrenais, hipoadrenocorticismismo, cães.

ABSTRACT

This report aims to present a case of primary hypoadrenocorticism in a seven-year-old female Maltese dog seen at the Animal World Veterinary Center in Porto Alegre (RS). The patient presented during anamnesis and clinical examination tremors, polyuria with urinary incontinence, dysentery and hypoglycemia. Laboratory exams showed erythrocytosis (increased erythrocyte count, hemoglobin and hematocrit), low fructosamine and increased urea. Ultrasound showed reduced dimensions of both adrenals. An adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation test was requested, where a low plasma cortisol concentration was observed before and after stimulation. This data confirmed the clinical suspicion, allowing the initiation of treatment with fludrocortisone.

Keywords: adrenals. Addison's syndrome, dogs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Topografia das glândulas adrenais caninas.....	16
Figura 2. Glândula adrenal demonstrada no corte sagital.	17
Figura 3. Representação esquemática da organização histológica da glândula adrenal.....	18
Figura 4. Regulação da SRA para secreção de aldosterona pela zona glomerular do córtex adrenal.	19
Figura 5. Mecanismo de feedback negativo no eixo hipotálamo-hipófise adrenal e a liberação de cortisol.	20
Figura 6. Ultrassonografia abdominal, evidenciando as glândulas adrenais com suas dimensões reduzidas.	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultado do eritrograma realizado ao internamento do paciente	32
Tabela 2. Resultado das análises bioquímicas realizadas ao internamento do paciente.....	33
Tabela 3. Resultado do teste de estimulação de ACTH.....	33
Tabela 4. Comparação dos resultados do eritrograma realizado na internação e ao retorno dez dias após a alta.....	34
Tabela 5. Resultado do leucograma realizado no 10º dia após o primeiro atendimento da paciente.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Por cento
µg/dL	Micrograma por decilitros
ACTH	Adrenocorticotrófico
ALT	Alanina Amino transferase
AST	Aspartato Amino transferase
BID	Duas vezes ao dia
Ca	Calcio
Cl⁻	Cloro
cm	Centímetros
CRH	Corticotrofina
DHEA	desidroepiandrosterona
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECC	Escore condição corporal
FA	Fosfatase Alcalina
FC	Frequência cardíaca
GGT	Gama Glutamil Transferase
Gl.	Glândulas
HHA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
HpoAC	Hipoadrenocorticismo
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
K⁺	Potássio
Kg	Quilogramas
L-DOPA	Diidroxifeilalanina
mg	Miligramas
mg/dL	Miligramas por decilitros
mg/Kg	Miligramas por quilo gramas
mmol/L	Milimol por litro
Na⁺	Sódio
NaCl	Cloreto De Sódio
ng/dL	Nanograma por decilitros
P	Fosforo
pg/mL	Picograma por mililitros
SDHEA	sulfato de desidroepiandrosterona
SID	Uma vez ao dia
SRA	Sistema renina-angiotensina
TID	Três vezes ao dia
VO	Via oral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1	GLÂNDULAS adrenais.....	16
2.1.1	Córtex Adrenal.....	18
2.1.2	Medula Adrenal	22
2.2	HIPOADRENOCORTICISMO.....	23
2.2.1	Caracterização da doença	24
2.2.2	Sinais clínicos.....	25
2.2.3	Diagnóstico.....	26
2.2.3.1	<i>Hemograma.....</i>	<i>26</i>
2.2.3.2	<i>Bioquímico</i>	<i>26</i>
2.2.3.3	<i>Exames de imagem.....</i>	<i>27</i>
2.2.3.4	<i>Testes hormonais.....</i>	<i>28</i>
2.2.4	Tratamento	30
2.2.4.1	<i>Tratamento agudo</i>	<i>30</i>
2.2.4.2	<i>Manutenção do controle do HpoAC</i>	<i>31</i>
3	RELATO DE CASO.....	31
4	DISCUSSÃO	34
5	CONCLUSÃO.....	39
	REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

A primeira descrição anatômica das glândulas adrenais ocorreu em 1563, por Eustachius. Contudo, somente em 1856 foi reconhecida a importância destas glândulas, quando Thomas Addison descreveu uma síndrome relacionada a insuficiência glandular em um homem, demonstrando sua funcionalidade (RJINBERK, 1997 *apud* MENDES, 2013; FERNANDEZ, 2016).

Em 1942, foi descrito o uso de acetato de desoxicorticosterona, corticoide cristalino sintético, para o tratamento da deficiência das adrenais, o hipoadrenocorticismismo (HpoAC). No entanto, este composto apresentou baixa eficácia. Já, em 1950, o cortisol foi isolado e reconhecido como um dos principais compostos sintetizados pelo córtex da adrenal. Esta descoberta permitiu a compreensão do mecanismo fisiológico das adrenais (estimulação-secreção), e suas alterações em caso de HpoAC (SANTANA, 2009).

O HpoAC ocorre quando 85 a 90% da glândula está comprometida, resultando na produção adrenal deficiente dos mineralocorticóides e glicocorticóides (LATHAN et al., 2008). No entanto, a destruição do córtex da adrenal caracteriza o HpoAC primário, enquanto a forma secundária se caracteriza pela deficiência hipofisária do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (FELDMAN, 1977; FELDMAN; TYRELL, 1997; FELDMAN; NELSON, 2003 *apud* SILVA et al. 2011). Também são descritas uma forma clássica, caracterizada pela combinação da diminuição de glicocorticóides e mineralocorticóides, e outra forma atípica onde ocorre apenas diminuição dos glicocorticóides (SILVA et al. 2011).

Em caninos, o primeiro relato de insuficiência adrenal ou HpoAC ocorreu em 1953, contudo apenas em 1970, houve descrições mais precisas dos casos, fazendo com que em 1980 iniciassem os estudos clínicos e experimentais sobre esta patologia (MENDES, 2013). Isto se deve ao fato do HpoAC ser uma endocrinopatia incomum em caninos e rara em gatos, contudo tem maior importância nos primeiros, por ter uma incidência variando de 0,36% a 0,5% (FELDMAN; NELSON, 2003; REUSCH, 2004; SILVA et al. 2011). Em caninos, a forma mais comum é o HpoAC primário, sendo a secundária uma condição rara (FELDMAN e TYRELL, 1997; FELDMAN e NELSON, 2003; *apud* SILVA et al. 2011).

Embasado nos argumentos expostos, esta monografia tem como objetivo relatar um caso de HpoAC primário em um canino, acompanhado na clínica médica de pequenos animais.

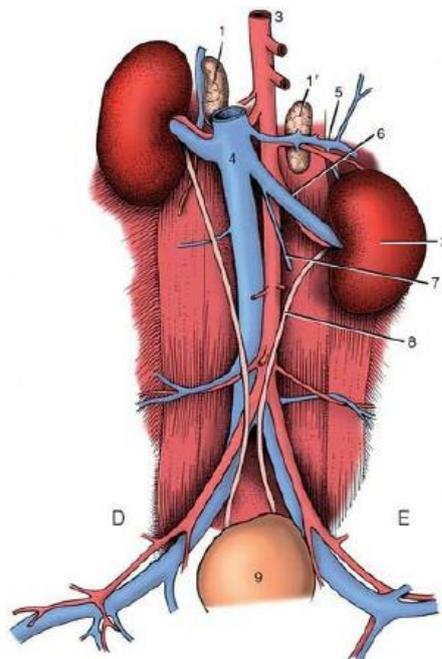
2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 GLÂNDULAS ADRENAIS

As glândulas adrenais são órgãos endócrinos pares, localizados no teto do abdômen próximo da junção toracolombar (DYCE, 2010), em posição retroperitoneal (VENZKE, 2001 *apud* CERDEIRO, 2011; KLEIN, 2014). Nos caninos, possuem coloração branco-amarelada, ventralmente achatadas, com cerca de 2 a 3 cm de comprimento e 1 cm de largura. Contudo, o tamanho glandular é variável, sendo maiores em jovens, fêmeas gestantes e lactantes, e em animais selvagens. A adrenal direita possui formato triangular, já a esquerda apresenta-se sulcada pela veia frênico-abdominal, conferindo um formato de oito à glândula (SISSON; GROSSMAN, 1975 *apud* RODRIGUES, 2017).

Topograficamente, cada glândula está localizada craniomedialmente à cada rim, dorsolateral à aorta abdominal (esquerda) ou a veia cava caudal (direita). Entretanto, a direita encontra-se ventralmente ao processo transversal da última vértebra torácica, parcialmente recoberta pelo processo caudado do fígado, enquanto a esquerda observa-se ventralmente ao processo transversal da segunda vértebra lombar e caudal à origem da artéria mesentérica cranial (Figura 1).

Figura 1. Topografia das glândulas adrenais caninas. 1,1', glândulas adrenais direita e esquerda; 2, rim esquerdo, 3, aorta; 4, veia cava caudal; 5, vasos frenicoabdominais; 6, vasos renais; 7, veia ovariana; 8, ureter; 9, bexiga urinária.



Fonte: DYCE; SACK; WENSING, 2010.

Ambas as glândulas se sobrepõem a origem das artérias frênicoabdominais (direita e esquerda), enquanto sua face ventral é parcialmente recoberta pelas veias homônimas, fazendo com que esta relação de sintopia seja importante durante a avaliação por métodos de imagem ou em perspectiva cirúrgica (DYCE; SACK; WENSING, 2010; RODRIGUES, 2017).

A vascularização das glândulas é vasta, sendo provida pelas artérias adrenais, que se originam da aorta abdominal e das artérias renais, abdominal cranial e frênica caudal. Delas surgem capilares que penetram na medula, onde o fluxo sanguíneo é controlado através de constrições venosas. As veias dirigem-se para uma veia central, que leva o sangue venoso contendo hormônios até a veia cava caudal, distribuindo assim os hormônios para todo o sistema (KÖNIG; LIEBICH, 2004 *apud* CERDEIRO, 2011).

Histologicamente, as adrenais são constituídas em duas partes, a cortical e a medular (Figura 2), que possuem origem embrionária e funções distintas, que culminam na produção de diferentes tipos de hormônios. A cortical se origina de células mesoteliais do mesoderma, enquanto a medula forma-se de células simpáticas da crista neural (KLEIN; PETERNSON, 2014; HERRTAGE, 1999, *apud* RODRIGUES, 2017).

Figura 2. Glândula adrenal demonstrada no corte sagital.

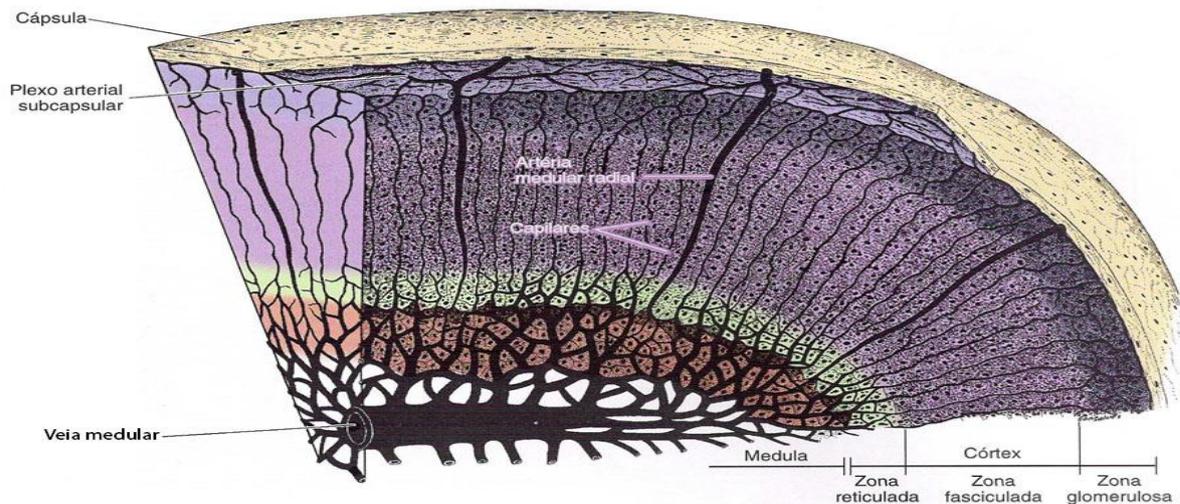


Fonte: KÖNIG e LIEBICH, 2004.

2.1.1 Córtex Adrenal

O córtex, localizado na periferia da glândula, constitui 80-90% de seu parênquima, constitui-se em três camadas concêntricas: zona glomerulosa, fasciculada e reticulada (Figura 3, SAMUELSON, 2007; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008; DYCE; SACK; WENSING, 2010; FERNANDEZ, 2016; RODRIGUES, 2017). Cada uma destas camadas é responsável por produzir hormônios esteroides, como cortisol, corticosterona, esteroides sexuais e aldosterona (KLEIN 2014).

Figura 3. Representação esquemática da organização histológica da glândula adrenal



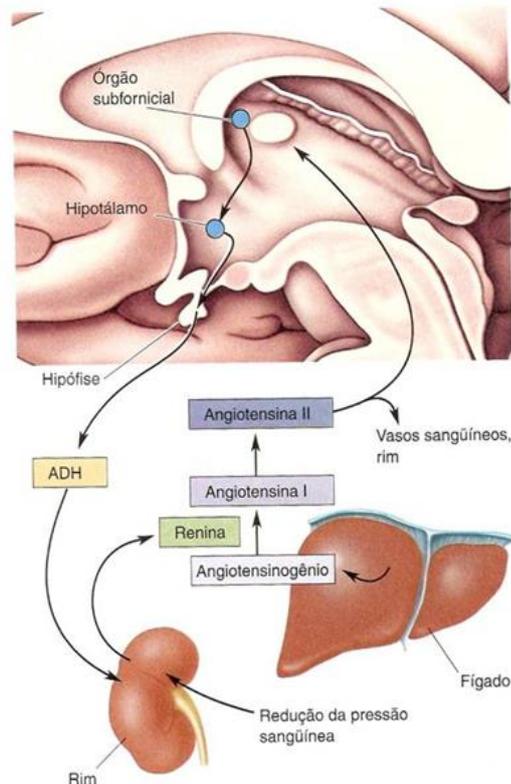
Fonte: JUNQUEIRA; CARNERIO, 2008.

A zona glomerulosa tem sua maior importância na produção e excreção de aldosterona e outros mineralocorticoides, que exercem um importante papel no equilíbrio eletrolítico. A aldosterona, liberada em função da enzima aldosterona sintase estar presente apenas nesta região, é obtido através de alterações químicas do colesterol e atua sobre a regulação da homeostase dos eletrólitos no líquido extracelular, como Na^+ e K^+ (CERDEIRO, 2011; KLEIN, 2014; RODRIGUES, 2017).

A regulação da secreção dos mineralocorticoides é controlada pelos rins, que nos túbulos contorcidos distais apresenta quimiorreceptores sensíveis às concentrações de Na^+ . Quando é percebido o aumento da concentração deste íon, é estimulada a liberação de renina (Figura 4), produzida nas células justa glomerulares das arteríolas aferentes por estímulos de neurotransmissores β_1 -adrenérgicos, vasopressina e prostaglandinas. Alterações como: hiponatremia, hiperpotassemia, baixa pressão sanguínea e diminuição do débito cardíaco percebido pelos barorreceptores das células justa glomerulares são capazes de desencadear esta liberação (KLEIN, 2014; RODRIGUES, 2017). A renina ao ser liberada, atua sobre o angiotensinogênio, produzido pelo fígado, que será convertido em angiotensina I, que no

pulmão por ação da enzima conversora de angiotensina (ECA) resulta em angiotensina II. Esta última possui receptores nas células da zona glomerulosa, estimulando a transcrição e tradução das enzimas responsáveis em converter o colesterol em aldosterona ocasionando a sua produção. Em resumo, pode-se dizer que aldosterona é um produto do sistema renina-angiotensina (SRA). Como resultado desta cascata, a aldosterona ocasiona um aumento na reabsorção de sódio (Na^+) e de excreção de potássio (K^+), ocasionando um aumento na reabsorção de água, elevando o débito cardíaco e conseqüentemente um aumento da pressão arterial. Entretanto, o controle de K^+ é capaz de ocorrer diretamente, sem a influência do SRA, ou seja, quando ocorre uma hipercalemia, este evento promove a síntese de aldosterona, enquanto a hipocalemia a inibe. Ainda, a deficiência de aldosterona pode levar a acidose metabólica leve. Outro efeito do SRA é a estimulação de neurônios do órgão subfornical, que atuam na liberação de hormônio antidiurético pelo hipotálamo (CERDEIRO, 2011; KLEIN; PETERNSON, 2014; RODRIGUES, 2017).

Figura 4. Regulação da SRA para secreção de aldosterona pela zona glomerular do córtex adrenal.

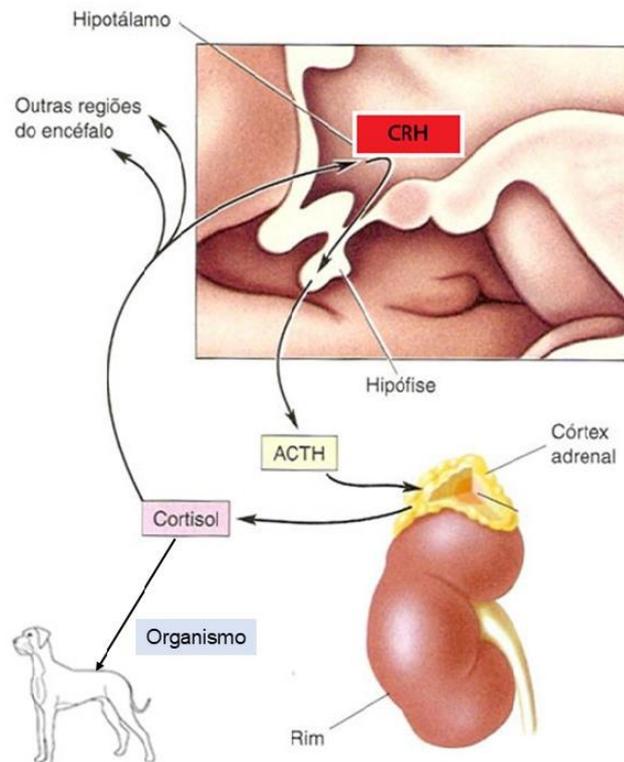


Fonte: Adaptado de: BEAR; CONNORS; PARADISO, 2008.

A zona fasciculada é responsável pela produção e excreção de glicocorticoides, que atuam na regulação vários aspectos do metabolismo (RODRIGUES, 2017). O principal glicocorticoide produzido é o cortisol, sintetizado a partir do colesterol (RODRIGUES, 2017).

A síntese destas substâncias é estimulada por um mecanismo de *feedback* negativo que inicia pela liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo, que por sua vez faz com que a hipófise sintetize e libere o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) na corrente circulatória. O ACTH, ao chegar na adrenal, se liga aos receptores da região fasciculada do córtex e então estimula a síntese e excreção do cortisol (CERDEIRO, 2011; KLEIN, 2014; FERNANDEZ, 2016; RODRIGUES, 2017). A liberação de cortisol é controlada pelo aumento da sua concentração plasmática, que inibe a liberação de CRH e ACTH, mas também pelo aumento de ACTH que irá agir no hipotálamo. Diversos fatores são capazes de estimular a liberação de CRH, como a duração de horas-luz, o estresse inespecífico como a dor, medo ou febre e exercícios físicos. (CERDEIRO, 2011; FERNANDEZ, 2016; RODRIGUES, 2017).

Figura 5. Mecanismo de feedback negativo no eixo hipotálamo-hipófise adrenal e a liberação de cortisol.



Fonte: Adaptado de: BEAR; CONNORS; PARADISO, 2008.

Os glicocorticoides são um importante regulador do metabolismo de carboidratos, por serem antagonistas da insulina, estimulando a glicogênese e gliconeogênese hepática, produzindo assim carboidratos tendo como substrato dos aminoácidos e proteínas (CERDEIRO, 2011; KLEIN & PETERNSON, 2014). Por outro lado, apesar de atuarem de forma similar à insulina no metabolismo hepático do glicogênio, os glicocorticoides

apresentam efeitos periféricos divergente, que é identificado como um efeito anti-insulínico, pois ocasiona inibição da absorção da glicose gerando hiperglicemia, podendo levar a glicosúria, por ultrapassar o limiar de absorção renal, este que se encontra entre 180 a 220 mg/dL. Sendo assim, os glicocorticoides evitam o metabolismo de uma fase de produção e armazenamento, considerando que o excesso de glicocorticoides crônico ocasiona efeitos catabólicos, como o enfraquecimento muscular, atrofia da pele e outros (RODRIGUES, 2017).

As ações destes hormônios também incluem: (i) efeitos sob o trato gastrointestinal, provocando o aumento da secreção de ácido clorídrico, pepsina e tripsina pancreática e diminuindo a secreção de muco, favorecendo o desenvolvimento de úlceras gastroduodenais; (ii) efeitos sobre o metabolismo ósseo, diminuindo a absorção de cálcio (Ca^{++}) intestinal e aumentando a excreção renal de Ca^{++} e fósforo (P), levando a osteopatias quando liberados de forma crônica; (iii) sobre o equilíbrio hídrico, provocando uma melhora na diurese, através do aumento da sensibilidade aos agentes precursores como angiotensina II; (iv) efeitos nos órgãos reprodutores, quando de origem fetal reduz a síntese de progesterona placentária, elevando o estradiol e causando a síntese e liberação de $\text{PGF}_{2\alpha}$; (v) Os glicocorticoides possuem efeito ação anti-inflamatória e imunossupressiva, estimulando a produção de proteínas inflamatórias, impedindo a formação de mediadores pró-inflamatórios, inibindo a produção do ácido araquidônico, que resulta em redução da hiperemia, da resposta celular, da exsudação, da formação de fibroblastos e da liberação de histamina. Também atuam estabilizando a membrana dos lisossomos, impedindo a saída das enzimas hidrolíticas, que ocorre na inflamação. (KLEIN, 2014; RODRIGUES, 2017)

A zona reticular é a camada estreita no limite com a medular, sendo responsável pela secreção de esteroides sexuais, que são importantes na regulação do anabolismo proteico, retenção de nitrogênio e promovem a retenção de P, K^+ , Na^+ e cloro (Cl^-) (RODRIGUES, 2017). Os principais produtos desta região são: androstenediona, desidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de desidroepiandrosterona (SDHEA), com ações pouco efetivas até serem convertidos em testosterona e 5α -diidrotestosterona nos tecidos periféricos. Contudo, esta conversão parece ser mais efetiva em fêmeas, visto que nos machos a testosterona tem origem testicular. Alguns estudos sugerem que o DHEA possui efeito no crescimento e diferenciação neuronal, e uma provável ação antigabaérgica e antidepressiva (ELIAS et al., 2008). Também se sugere que o DHEA, assim como o SHEA, possam ter um papel na imunocompetência, manutenção da integridade músculo-esquelética, no processo arteroesclerótico, depressão e osteoporose. Os mecanismos de ação dos andrógenos podem ser: (i) pela ligação da

testosterona livre a receptores de andrógenos, determinando suas ações no cérebro, hipófise e rins; (ii) pela transformação da testosterona livre, pela 5α -redutase em diidrotestosterona nos tecidos andrógeno-responsivos, que induz suas ações na próstata, vesícula seminal, epidídimo e pele; e (iii) pela transformação da testosterona, pela aromatase, em estradiol induzindo sua ação no hipotálamo, hipófise, osso e mamas. Ainda, defeitos ou falta de receptores de andrógenos em machos resultam em ambiguidade genital em diferentes graus, enquanto em fêmeas promove a virilização da genitália externa. Receptores de andrógenos também são encontrados no sistema nervoso central, coração, musculatura lisa vascular e placenta (ELIAS et al., 2008).

2.1.2 Medula Adrenal

A região medular da adrenal é constituída por células denominadas cromafins, devido à coloração promovida pelos seus produtos, as catecolaminas. Estas células atuam como equivalentes funcionais de neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso simpático, reguladas pela liberação de acetilcolina pelos neurônios dos nervos esplâncnicos. A produção principal é de adrenalina (epinefrina), e em menor quantidade a noradrenalina (norepinefrina). Esta região recebe vasos sanguíneos do plexo subcapsular cortical, que se ramificam em uma rede de capilares que expõem as células cromafins à elevadas concentrações de glicocorticoides que estimulam a síntese das catecolaminas. Os capilares confluem para uma rede venosa que forma a veia medular, que desemboca na veia cava caudal. As catecolaminas são oriundas do metabolismo do aminoácido tirosina, proveniente da dieta ou pela hidroxilação da fenilalanina. Um passo limitante da síntese é a conversão da tirosina em diidroxifenilalanina (L-DOPA) pela enzima tirosina hidroxilase, na presença do co-fator tetraidropterina. A DOPA é hidroxilada e convertida em noradrenalina, que pode ser convertida em adrenalina pela enzima feniletanolamina-N-metiltransferase, sendo um processo dependente de altas concentrações de glicocorticoides. As catecolaminas circulantes são degradadas principalmente no fígado, pelas enzimas catecol-O-metiltransferase e monoamina oxidase, sendo convertidas em metanefrina (adrenalina) e noemetamefrina (noradrenalina) ou em ácido vanililmandálico, respectivamente (ELIAS et al., 2008).

As ações gerais das catecolaminas incluem: (i) exacerbação dos sinais de alerta (dilatação pupilar, piloereção, sudorese, dilatação brônquica, inibição da motilidade intestinal, taquicardia e contração dos esfíncteres anal e vesical); (ii) aumento do metabolismo da glicose, promovendo glicogenólise e gliconeogênese, inibindo a secreção de insulina e aumentando a de glucagon; (iii) estimula a lipólise mediada pela lipase hormônio sensível,

convertendo triglicerídeos em ácidos graxos livres e glicerol; e (iv) aumento do consumo de oxigênio e termogênese. Os efeitos cardiovasculares das catecolaminas, principalmente da noradrenalina, dependem do tipo de receptor à que este composto se liga. Os principais receptores são os α 2-adrenérgicos, cuja ligação promove vasodilatação, enquanto que a ligação aos α 1-adrenérgicos resulta em vasoconstrição, já os receptores β 1-adrenérgicos são responsáveis pela resposta cronotrópica e ionotrópica do coração, lipólise e aumento da secreção de renina pelo rim, enquanto os β 2-adrenérgicos promovem broncodilatação, glicogenólise e relaxamento da musculatura lisa uterina e intestinal (ELIAS et al., 2008).

2.2 HIPOADRENOCORTICISMO

O hipoadrenocorticism (HpoAC) é uma doença que ocasiona a deficiência na produção de mineralocorticoides e glicocorticoides, podendo ser caracterizada como primária ou secundária (KLEIN, 2014).

O HpoAC primário, também conhecido como síndrome de Addison, é o tipo que mais afeta os cães (RODRIGUES, 2017). As alterações resultam da atrofia ou destruição idiopática do córtex adrenal, destruição imunomediada, administração de corticoides exógenos de modo errôneo e insuficiência da hipófise anterior. Contudo, pode ocorrer secundário a outras desordens endócrinas, como hipotireoidismo, hipoparatiroidismo e *Diabetes mellitus* (CERDEIRO, 2011; MENDES, 2013). A etiologia mais provável do HpoAC primário parece ser a imunomediação, onde as enzimas responsáveis pela esteroidogênese no córtex adrenal são reconhecidas como antígenos e tornando-se alvos das células de defesa. Estes anticorpos impedem a atividade enzimática e por conseguinte a síntese de corticosteroides (CERDEIRO, 2011; ROMÃO; ANTUNES, 2012). No entanto, existem outras etiologias relacionadas a este quadro, tais como: infecções fúngicas por *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidiose* e *Cryptococcus*. causas iatrogênicas como adrenalectomias ou tratamentos prolongados para a síndrome de Cushing com mitotano ou trilostano, medicamentos estes que provocam atrofia progressiva das camadas do córtex adrenal, podendo dar início ao quadro (ROMÃO; ANTUNES, 2012).

Por outro lado, o HpoAC secundário encontra-se relacionado à produção e/ou liberação inadequada de ACTH pela hipófise, em consequência à terapia crônica com corticoide, tumores, ou trauma e efeitos congênitos da hipófise, sendo menos comum (ROMÃO; ANTUNES, 2012). Nestes casos, a baixa concentração de ACTH provoca atrofia das zonas fascicular e reticular, sucedendo-se uma deficiência de glicocorticoides. Além da alteração no ACTH, a alteração nas concentrações de CRH secretado pelo hipotálamo,

também resultam na supressão do eixo HHA (RODRIGUES, 2017). Ainda, quando ocorre supressão do eixo HHA, em consequência ao tratamento prolongado com corticoide exógeno, o quadro pode persistir ao longo de semanas a meses, após a cessão da terapia. Nesta situação, a deficiência de glicocorticoide resulta na queda das concentrações de aldosterona, cujos reguladores são a renina e o K^+ plasmáticos, e não pelo ACTH. Este efeito faz com que pacientes com HpoAC secundário não manifestam os sinais clássicos de hiponatremia e hipercalemia (ROMÃO; ANTUNES, 2012).

2.2.1 Caracterização da doença

O HpoAC primário é classificado entre típico e atípico. Contudo, era considerada uma doença rara em cães, com uma ocorrência de 36 casos a cada 100.000 cães (REUSCH, 2005 *apud* SANTANA, 2009), entretanto os avanços nas técnicas de diagnóstico, tem permitido a identificação e a mudança neste panorama (SANTANA, 2009).

O primário típico, ou síndrome de Addison, é o mais comum em cães. Ocorre quando o paciente apresenta uma destruição de todas as camadas do córtex, resultando em deficiência de mineralocorticoides e glicocorticoides. Os sinais clínicos são observados, apenas, quando 90% da glândula esteja comprometida. Diante disso, pacientes que sofrem de HpoAC primário, podem apresentar os níveis de ACTH plasmáticos elevados, como resultado da perda do *feedback negativo* sobre a hipófise em razão da falta de cortisol (ROMÃO; ANTUNES, 2012; RODRIGUES, 2017).

Já o HpoAC atípico ocorre quando se observa apenas deficiência na produção de glicocorticoides, que ocorre pela destruição da zona fascicular, sem comprometimento da camada glomerular, produtora de aldosterona. Os casos atípicos são uma minoria, representando apenas 10% dos casos de HpoAC primário, onde os pacientes atípicos não demonstram distúrbios (ROMÃO; ANTUNES, 2012; KLEIN; PETERNSON, 2010 *apud* RODRIGUES, 2017). Por outro lado, estudos consideram que o termo atípico deveria ser desconsiderado, uma vez que em ambas situações também é observada uma baixa concentração de aldosterona, indicando que há prejuízo na produção de mineralocorticoides (RODRIGUES, 2017). De fato, inicialmente o déficit na produção de glicocorticoides antecede a de mineralocorticoides. Assim, os pacientes atípicos, eventualmente poderão desenvolver deficiência de mineralocorticoides em semanas ou meses após o diagnóstico final. (ROMÃO; ANTUNES, 2012). Com isso, considerando que o doente atípico apresenta apenas déficit na produção de glicocorticoides, pode-se dizer que o hipoadrenocorticismo secundário é sempre atípico (GREGO, 2007 *apud* RODRIGUES, 2017).

2.2.2 Sinais clínicos

O HpoAC primário pode surgir em qualquer fase da vida do cão, contudo afetando preferencialmente animais jovens, entre 4 a 5 anos. A doença acomete ambos os sexos, com maior incidência em fêmeas (CHURCH, 2004 *apud* SANTANA, 2009; ROMÃO; ANTUNES, 2012). Não há distinção entre raças, mas poodle standard, cão d'água português, bearded collie, west highland white terrier, dog alemão e o rottweiler são mais predisponentes. Este fato permite inferir que exista um caráter hereditário para o acometimento (MOONEY, 2007 *apud* SANTANA, 2009). Por outro lado, em felinos não há predileção sexual ou racial, a maioria dos acometidos são jovens a adultos (LLORET, 2008 *apud* CERDEIRO, 2011).

Por se tratar de uma doença sem sinais patognomônicos, sendo estes vagos e inespecíficos, sua observação pode direcionar o diagnóstico do médico veterinário a outras enfermidades (RAMSEY; HERRTAGE, 2005 *apud* MENDES, 2013). Isto baseia-se no fato de que, em aproximadamente metade dos casos, o animal apresenta historio de doenças episódicas, sem que o tutor se sinta alertado (MENDES, 2013). Os sinais clínicos observados podem variar de acordo com o estágio e a forma da doença, alterando entre períodos de exacerbação por vezes coincidentes com situações de estresse como viagens, mudanças na rotina ou idas ao veterinário (RODRIGUES, 2017; RODRIGUES, 2017).

De forma geral, nos quadros típicos observam-se letargia/depressão, anorexia, má condição corporal, fraqueza muscular, desidratação e histórico de doenças gastrointestinais crônicas. Estes sinais podem, inicialmente, responder à terapêutica, mas com o decorrer do tempo, tornam-se mais frequentes e severos, podendo culminar em uma crise aguda que põe em risco a vida do animal (SANTANA, 2009). Os quadros agudos podem resultar em choque moderado a severo, evidenciado por fraqueza ou colapso, hipovolemia, tempo de preenchimento capilar elevado, êmese, pulso fraco, podendo ainda apresentar bradicardia, síncope e convulsões, relacionados à hipoglicemia (LATHAN; TYLER, 2005 *apud* SANTANA, 2009). Os efeitos cardiovasculares ocorrem pela diminuição do débito cardíaco associado à baixa frequência cardíaca (CERDEIRO, 2011). Já os pacientes atípicos apresentam um histórico de sinais inespecíficos, como: letargia, perda de peso, diarreia e êmese esporádicos, podendo resultar raramente em choque (MOONEY, 2007 *apud* SANTANA, 2009).

Metabolicamente, em cães com HpoAC, devido a deficiência de cortisol existe a propensão de ocorrer hipoglicemia moderada a grave associado à anorexia, como resultado de

déficit na gliconeogênese, no metabolismo lipídico e na diminuição das reservas de glicogênio hepático (PETERSON et al., 1996 *apud* MENDES, 2013). Por outro lado, frequentemente na maioria dos casos a hipoglicemia não se manifesta clinicamente, contudo nos quadros atípicos/secundários ela persiste, sendo a única alteração aparente (MENDES, 2013).

Os diagnósticos diferenciais possíveis, abrangem doença renal, doença gastrointestinal, doença neurológica ou infecciosa, doenças que são muito comuns em animais de companhia (FELDMAN; NELSON, 2004; MENDES, 2013).

2.2.3 Diagnóstico

O diagnóstico é realizado em duas fases, começando pela correlação anamnese, exame físico, que devem ser associados à exames complementares (hemograma, análises bioquímicas e exames de imagem, como ultrassonografia, MENDES, 2013), além de testes hormonais específicos, delineados a partir de achados laboratoriais, como anormalidades eletrolíticas (GARCIA, 2008; NELSON; COUTO, 2015).

2.2.3.1 Hemograma

Uma alteração comum em pacientes com HpoAC é a presença de anemia normocítica normocrômica, com hematócrito entre 20 e 35% (MENDES, 2013). Este resultado deve-se a baixa concentração de glicocorticoides, que pode causar uma depressão medular (MENDES, 2013), e ao fato de esteroides terem um papel considerável na estimulação da eritropoiese na medula óssea (LATHAN; TYLER, 2005 *apud* SANTANA, 2009). Casos em que o paciente se encontra desidratado, a anemia pode estar mascarada devido a hemoconcentração e ser percebida apenas quando o balanço hídrico for restaurado (MENDES, 2013). Segundo Thompson e colaboradores (2007), a presença de anemia é mais frequente em casos de HpoAC secundário (MENDES, 2013). Ainda, pacientes com HpoAC podem não apresentar leucograma de estresse, caracterizado por neutrofilia, linfopenia, monocitose e eosinopenia. (RODRIGUES, 2017)

2.2.3.2 Bioquímico

As alterações bioquímicas mais encontradas em cães com HpoAC são hiponatremia e hipercalemia devido a insuficiência de aldosterona (SANTANA, 2009). De fato, Melian e Peterson (1996) realizaram um estudo com 42 cães que sofriam de HpoAC, revelando que em 92% dos casos observava-se hipercalemia e em 84% hiponatremia. Contudo, estas alterações não devem ser o alicerce para um diagnóstico definitivo da doença, visto que outras alterações

como insuficiência renal, alterações gastrointestinais, insuficiência hepática e cardíaca em fase final, acidose metabólica, podem ocasionar estas alterações eletrolíticas. Ainda, neste mesmo estudo, 10% dos cães não apresentaram alterações.

Por outro lado, a relação sódio:potássio constitui um importante indicador de HpoAC, onde cães hiponatremicos e hipercalemicos, com uma relação sódio:potássio inferior a 23:1, são considerados suspeitos da doença (SANTANA, 2009). Ainda, quando a relação sódio:potássio se apresente inferior a 27, já se pode considerar que o paciente sofra de HpoAC (RODRIGUES, 2017). Os valores de referência desta relação variam de 27:1 a 40:1 (CERDEIRO, 2011). Contudo, esta relação não é um dado confiável para o diagnóstico definitivo quando um dos eletrólitos estiver dentro dos valores de referência (SANTANA, 2009; CERDEIRO, 2011).

Outros resultados laboratoriais indicativos são a presença de acidose metabólica, hipoalbuminemia, hipocolesterolemia, hipoglicemia, aumento de enzimas hepáticas e azotemia em consequência da má perfusão renal (CERDEIRO, 2011). A urinálise pode revelar urina diluída com densidade inferior a 1.020, em consequência da baixa concentração ou liberação de mineralocorticoides, relacionado aos baixos níveis de Na^+ , que resulta em diminuição do gradiente de concentração na medula renal, levando à perda da capacidade de concentrar urina (RODRIGUES, 2017). Este resultado, pode ocasionar em diagnóstico errôneo de insuficiência renal aguda (SANTANA, 2009).

Contudo, estas alterações apresentadas são frequentes em pacientes com HpoAC primário, já que no secundário, o esperável é a ausência de alterações eletrolíticas por afetar apenas a produção de glicocorticoides (MENDES, 2013).

2.2.3.3 Exames de imagem

A maioria dos cães que sofrem de HpoAC tendem a apresentar anormalidades radiográficas, tais como: microcardia, hipoperfusão da artéria do lobo pulmonar cranial e hipoperfusão da veia cava caudal (ETTINGER; FELDMAN, 2010 *apud* CERDEIRO, 2011).

Contudo, a avaliação ultrassonográfica tem demonstrado ser o método mais eficaz no diagnóstico ou suspeita de HpoAC, pois permite visualizar as adrenais de tamanho reduzido e com menor espessura sugerindo a presença de atrofia cortical, principalmente da glândula esquerda, (MENDES, 2013; ADLER *et al*, 2007 *apud* RODRIGUES, 2017). Os valores de referência, para esta avaliação, são: 1,4 a 3 cm de comprimento, 0,36 a 0,8 cm de largura e 0,18 a 0,67 cm de espessura (BARTHEZ, NYLAND & FELDMAN, 1998 *apud* MENDES,

2013). Todavia, a sua forma e tamanho podem variar de acordo com o tamanho e raça do animal (HERRGSELL *et al.*, 2002 *apud* MENDES, 2013).

No exame ambas adrenais se apresentam hipocogênicas em relação à gordura circundante, podendo observar duas camadas, uma zona exterior mais hipocogênica (córtex) e uma zona interior mais hiperecogênica (medula) (TIDWELL *et al.*, 1997 *apud* MENDES, 2013).

2.2.3.4 Testes hormonais

São testes diagnósticos que devem ser empregados para a confirmação da suspeita de HpoAC, onde cada teste avalia um aspecto particular permitindo diferenciar entre primário ou secundário. Estes testes, com a finalidade de avaliar a função adrenal podem seguir dois caminhos como a medição da concentração basal dos hormônios e/ou testes dinâmicos, utilizando como amostra soro e/ou urina (GARCIA, 2008). Contudo, testes que avaliam apenas a concentração basal do cortisol e as proporções urinárias de cortisol/creatinina, apesar de utilizados, não são medidas confiáveis para fechar o diagnóstico de hipoadrenocorticism (NELSON; COUTO, 2006 *apud* CERDEIRO, 2011). Isto deve-se ao fato de que em situação de insuficiência adrenal, a concentração basal de cortisol irá se encontrar baixa, porém a capacidade de reserva do córtex adrenal, ou seja a capacidade das células do cortex adrenal a reagirem a um estímulo não é avaliada (LENNON *et al.*, 2007 *apud* MENDES, 2013). Assim, testes dinâmicos, como a estimulação ou supressão da produção hormonal apresentam resultados mais fidedignos desta doença.

O teste de estimulação com ACTH é considerado o melhor método no diagnóstico de HpoAC, o qual demonstra a baixa capacidade de reserva adrenal e uma resposta insuficiente à administração de ACTH exógena (KINTZER; PETERSON, 1997 *apud* MENDES, 2013). Por ser um exame que não exige restrição, pode ser realizado a qualquer hora do dia, mesmo após instauração de fluidoterapia e do tratamento com dexametasona e com o paciente em estado crítico. Entretanto, se o paciente estiver muito desidratado ou hipovolemico é aconselhável adiar o teste até sua estabilização (KINTZER; PETERSON, 1997 *apud* MENDES, 2013). Devem ser realizadas, ao menos, duas medições do cortisol plasmático, antes e após a administração de ACTH exógeno (KLEIN; PETERSON, 2010 *apud* RODRIGUES, 2017). Atualmente, são utilizados dois tipos de ACTH sintéticos: a cosintropina e o tetracosactido. Uma formulação em gel era utilizada, contudo não produzia resultados confiáveis em pacientes em choque ou hipotensos (WATSON *et al.*, 1998 *apud* MENDES, 2013).

No protocolo com cosintropina é recomendado a administração de 5µg/Kg intravenoso (IV) ou intramuscular (IM) em cães. Entretanto, em animais que se apresentam em crise aguda e que estejam desidratados é recomendável que se faça a administração IV, para que não ocorram os atrasos observados na absorção IM (RODRIGUES, 2017). Após uma hora da administração, realiza-se a segunda coleta de sangue, sendo mensurada novamente a concentração de cortisol (CERDEIRO, 2011). Pacientes com HpoAC primário, apresentam uma baixa concentração basal de cortisol e uma resposta inadequada ao teste de estimulação com ACTH (SANTANA, 2009), revelando uma concentração de cortisol igual ou inferior a 2 µg/dL (NELSON; COUTO, 2015). Pacientes saudáveis, que não estão realizando tratamentos com corticoideis ou recebendo mitotona ou cetoconazol, apresentam concentrações plasmáticas de cortisol 2 a 5 µg/dL, revelando uma probabilidade baixíssima de apresentar HpoAC (LENNON *et al.*, 2007 *apud* SANTANA, 2009). As concentrações de cortisol, após a administração de ACTH, devem se encontrar entre 5 a 17 µg/dL (BOVENS *et al.*, 2014 *apud* RODRIGUES, 2017). Já pacientes que apresentam a doença, a concentração de cortisol pós-ACTH mostra-se inferior a 2 µg/dL, revelando que não houve uma resposta adrenal diante a estimulação (BOVENS *et al.*, 2014 *apud* RODRIGUES, 2017). Apesar de identificar a falta de resposta ao ACTH pela adrenal, por apresentar uma sensibilidade e especificidade de 95%, este teste não permite a diferenciação entre HpoAC primário e secundário, sendo necessário a realização de outros exames, caso haja persistência da dúvida (PETERSON *et al.*, 1996 *apud* SANTANA 2009; ROMÃO; ANTUNES, 2012 *apud* RODRIGUES, 2017).

Para o diagnóstico diferencial entre o HpoAC primário e secundário, preconiza-se a a medição da concentração de ACTH endógeno. Pacientes com HpoAC primário irão apresentar uma concentração superior a 100 pg/mL (pico gramas por mL), enquanto aqueles com secundário devem revelar uma concentração inferior a 20 pg/mL (ROMÃO e ANTUNES, 2012 *apud* RODRIGUES, 2017). Isto deve-se ao fato do HpoAC secundário estar relacionado à deficiência na secreção de ACTH.

Ainda, pode ser associada a dosagem da concentração de aldosterona, após a estimulação com ACTH, nos casos em que exista a suspeita clínica, mas os valores de eletrolitos se encontrem normais. Isto baseia-se no fato de que no HpoAC secundário, as concentrações de aldosterona estão dentro dos parâmetros fisiológicos (CHURCH, 2004 *apud* SANTANA, 2009). No entanto, este é um teste pouco utilizado por não ser muito fidedigno e pela aldosterona ser afetada por diversos fatores (BAUMSTARK *et al.*, 2014 *apud* RODRIGUES, 2017).

2.2.4 Tratamento

O tratamento de HpoAC é realizado em duas fases: o tratamento do paciente em crise e a manutenção do controle da doença, que é realizada *ad aeternum*, não havendo distinção para os quadros primário ou secundário. Vale salientar que pacientes, com HpoAC ainda não diagnosticado, apresentam-se ao clínico em estado agudo, com risco de óbito, de modo que pacientes com déficit de produção de mineralocorticóides sem tratamento, tem um prazo de vida de 4 dias a 2 semanas (GUYTON; HALL, 2006 *apud* MENDES, 2013).

2.2.4.1 Tratamento agudo

É necessário ter em mente que um paciente se encontra em crise quando apresenta hipotensão, hipercalemia, hiponatremia, desidratação e hipoglicemia (FELDMAN; NELSON, 2004 *apud* MENDES, 2013).

O tratamento imediato consiste na correção destes sinais agudos e reposição imediata de uma fonte de glicocorticoide (NELSON; COUTO, 2015). Assim, a correção da hipovolemia é a primeira dentre as prioridades terapêuticas, pois além de reestabelecer o volume intravascular, irá estabilizar a perfusão tecidual, melhorar a perfusão renal e consequentemente diminuir os níveis de K^+ por diluição, promovendo a sua excreção renal. O fluido de eleição é a solução fisiológica (NaCl 9%), a uma taxa de 20-40 ml/kg/h nas primeiras 24 horas, reduzindo após para uma taxa não superior a 5ml/kg/h. (DECHRA, 2016 *apud* RODRIGUES, 2017). Quanto mais aguda a hiponatremia, mais lenta deve ser realizada a contração sérica de sódio, não sendo recomendada a suplementação de potássio, recomendando-se a infusão de dextrose 5% (100 mL de dextrose 50% por um litro de fluidos, NELSON; COUTO, 2015). A dextrose irá estimular a insulina endógena, que leva à diminuição do potássio sérico em uma hora e também corrige a hipoglicemia, caso o paciente apresente (MORAIS e DIBARTOLA, 2008 *apud* RODRIGUES, 2017).

A terapia com glicocorticoides e mineralocorticoide é indispensável no tratamento inicial de uma crise aguda de HpoAC, por mais que a fluidoterapia cause uma melhora significativa no nível dos valores da concentração de Na^+ e K^+ . Assim, a administração parenteral de um ou vários compostos com atividade glicocorticoide e mineralocorticoide auxiliam na correção destes eletrólitos (MOONEY, 2007 *apud* SANTANA, 2009). É imprescindível que a administração de glicocorticoides ocorra apenas após a realização do teste de estimulação com ACTH. Contudo, pode-se utilizar o fosfato sódico de dexametasona, que possui como vantagem poder ser administrado paralelamente ao teste, sem alterar o

resultado. Este fármaco possui ação rápida e pode ser administrado por via IV, sendo utilizado em dose inicial de 0,5 a 1mg/kg a cada 12 horas (BOYSEN, 2006 *apud* MENDES, 2013; NELSON; COUTO, 2015).

2.2.4.2 *Manutenção do controle do HpoAC*

Após a estabilização do paciente deve-se ajustar as doses para o tratamento de manutenção com dexametasona. Preconiza-se a dose de 0,05-0,1 mg/Kg duas vezes por dia (BID) ou três vezes por dia (TID), contudo caso decida-se pela administração de prednisona por via oral, a dose deverá ser de 0,1-0,22 mg/Kg uma vez ao dia (SID, MOONEY; PETERSON, 2004 *apud* RODRIGUES, 2017).

Depois de estabilizado, é necessário iniciar uma terapêutica de substituição de glicocorticoide e mineralocorticoide, necessária durante toda a vida do animal, tendo como objetivo a reposição destes hormônios que a glândula adrenal não é mais capaz de repor. O composto mais utilizado é o acetato de fludrocortisona, que possui ação sobre mineralocorticoide e uma leve ação sobre glicocorticoides. Este fármaco é destinado à terapia de manutenção prolongada da insuficiência adrenal primária, com dose inicial de 0,02 mg/kg/dia, dividida em duas porções e administrada por via oral (NELSON; COUTO, 2015; MOONEY; PETERSON, 2004 *apud* RODRIGUES, 2017). O paciente deve ser monitorado a cada três semanas até o ajuste da dosagem e intervalo de administração da medicação (ROMÃO e ANTUNES, 2012 *apud* RODRIGUES, 2017). A dose ideal consiste naquela capaz de manter os eletrólitos do paciente em concentrações fisiológicas (SANTANA, 2009).

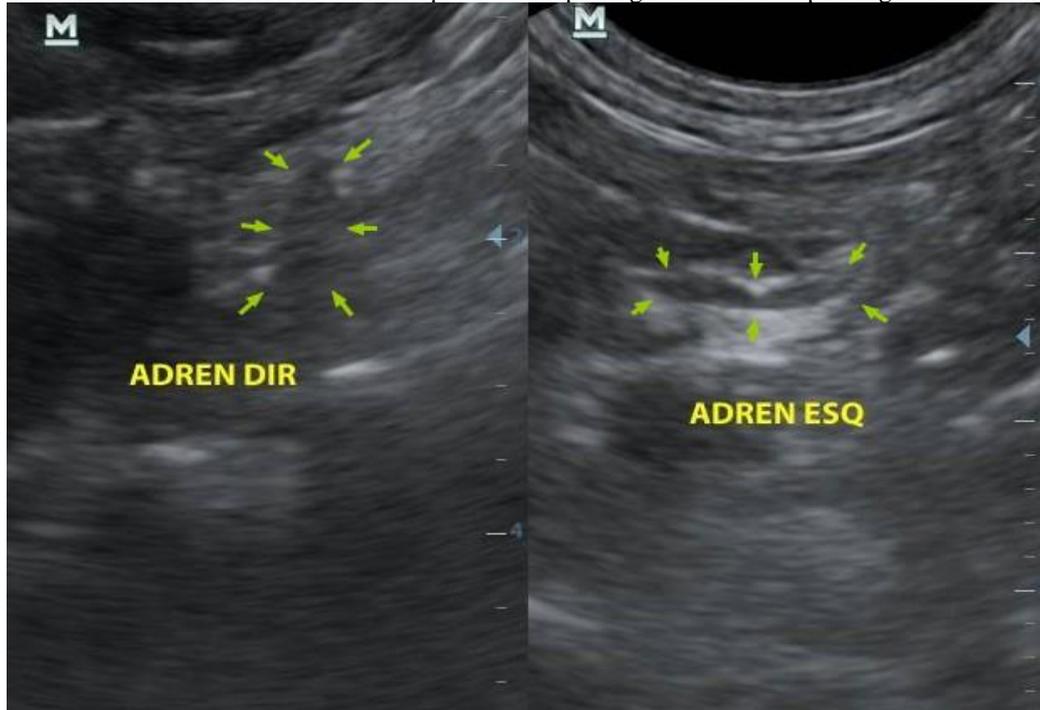
Por outro lado, pacientes com HpoAC secundário não necessitam fazer o uso de medicação que repõe os mineralocorticoides, visto que apresentam concentração sérica de aldosterona estável, realizando-se apenas a suplementação com glicocorticoides. Nestes casos, pode ser realizada com prednisona na dose inicial de 0,22 mg/Kg BID, sendo gradualmente reduzida para a menor possível nos dois meses seguintes (EMANUELLI, 2007 *apud* CERDEIRO).

3 RELATO DE CASO

Foi atendido no serviço de clínica do Mundo Animal Centro Veterinário (MACV), no dia 20 de agosto de 2019, um canino maltês, fêmea, 7 anos e 9 meses, não castrada, pesando 3,9 Kg, com histórico de convulsão e incontinência urinária no dia. No exame físico apresentava prostração, hipoglicemia, hipotensão, desidratação de 5% e escore de condição corporal 3 (escala de 1 a 5). A paciente foi internada para estabilização, realização de exames

e realizar consulta com endocrinologista. Foram solicitados exames hematológicos, bioquímica sérica, e ultrassonografia abdominal (US). A ultrassonografia evidenciou alterações no formato e tamanho das glândulas adrenais, apresentando dimensões reduzidas com a glândula direita medindo 0,92 x 0,28 cm e a esquerda medindo 1,02 x 0,24 cm (Figura 6), sendo uma imagem sugestível de hipoadrenocorticismo.

Figura 6. Ultrassonografia abdominal, evidenciando as glândulas adrenais com suas dimensões reduzidas. Setas indicam perda da hipocogenicidade e hiperecogenicidade



Fonte: Imagem cedida pela MV Roberta Duranti, 2019.

Os exames hematológicos (Tabela 1) apresentaram uma policitemia secundária, sem alterações relevantes no leucograma. Na bioquímica sérica observou-se hipercalemia, relação sódio:potássio de 21 e um leve aumento na ureia (Tabela 2).

Tabela 1. Resultado do eritrograma realizado ao internamento do paciente

ERITROGRAMA		
Parâmetro	Resultados	Intervalo de Referência Canino adulto
Eritrócitos (milhões/mm ²)	9,6	5,50 – 8,50
Hemoglobina (g/dl)	21,8	12,0 – 18,0
Hematócrito (%)	64,6	37,0 – 55,0
VCM	67,0	60,0 – 77,0
CHCM	33,7	30,0 – 37,5

Tabela 2. Resultado das análises bioquímicas realizadas ao internamento do paciente

BIOQUÍMICA SÉRICA		
Parâmetro	Resultados	Intervalo de Referência Canino adulto
K (Mmol/L)	7,6	3,5 – 5,8
NA (Mmol/L)	158,0	144 – 160
Relação NA:K	21	27 - 40

No internamento, instituiu-se o tratamento com bólus de glicose de imediato, omeprazol¹ 0,5mg/kg injetável, BID, dexametasona² 2mg/kg injetável, BID, nas primeiras 48 horas. Contudo, após avaliação com endocrinologista e realização do teste de estimulação de ACTH, pelo método onde é realizado a primeira coleta antes da aplicação, realiza a aplicação de 0,25 mg/mL de ACTH exógeno tetracosático³ e outra coleta após uma hora, o tratamento foi alterado para prednisona⁴ 1,5mg/Kg/via oral (VO), BID e enrofloxacino⁵ 5% 1mL/10Kg/IV, BID. O antibiótico foi prescrito devido a presença de diarreia líquida, sendo, que em uma terceira avaliação, foi adicionado metronidazol⁶ 15mg/kg/IV, TID e sucralfato⁷ 0,5g/animal/VO, BID.

O teste de estimulação de ACTH (Tabela 3), confirmou a suspeita de crise de hipoadrenocorticismo, iniciando o tratamento com o acetato de fludrocortisona 0,025 mg/Kg/VO.

Tabela 3. Resultado do teste de estimulação de ACTH.

TESTE DE ESTIMULAÇÃO DO ACTH		
Parâmetro	Resultados	Intervalo de Referência Canino adulto
Cortisol basal	0,1 ng/mL	Basal: 5 – 60 ng/mL
Cortisol pós-ACTH	0,5 ng/mL	Normal: 60 – 170 ng/mL

A paciente recebeu alta assistida após o quarto dia de internação, sendo prescrita terapia domiciliar com enrofloxacino⁸ na dose de 5mg/kg/VO pelo período de oito dias, metronidazol⁹ 15mg/kg/VO, BID, durante sete dias, prednisona¹⁰ 1,5mg/kg/VO BID, por sete dias, sucralfato¹¹ 0,5g/animal/VO, BID, durante quatro dias, omeprazol¹² 10mg/VO, BID por

¹ Omeprazol sódico®, Cristália Genérica Produtos Químicos farmacêuticos LTDA, Itapira – SP

² Dexin®, Vétoquinol Saúde Animal LTDA, Mairiporã – SP

³ Synacthen® 25mg, Doppel Farmacêutica S.r.l, Rozzano – MILANO, IT

⁴ Predsim®, Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica LTDA, Anápolis – GO

⁵ Baytril Injetavel 5%®, Bayer S/A, São Paulo – SP

⁶ Flagyl Injetavel®, Baxter Hospitalar LTDA, São Paulo – SP

⁷ Sucrafilm®, EMS Sigma Pharma LTDA, Hortolândia – SP

⁸ Baytril Flavour® 50 mg, Bayer S/A, São Paulo - SP

⁹ Flagyl® 250mg, Sanofi-Aventis de México S/A de C.V, Ocoyoacac – México

¹⁰ Predsin®, Brainfarma Indústria Química e farmacêutica LTDA, Anápolis – GO

¹¹ Sucrafilm®, EMS Sigma Oharma LTDA, Hortolândia – SP

¹² Gaviz®, União Química Farmacêutica Nacional S/A, Brasília – DF

dez dias, e acetato de fludrocortisona¹³ 0,025mg/kg/VO, BID, até novas recomendações. Foi informado à tutora a necessidade do uso da fludrocortisona de forma contínua ao longo da vida da paciente, bem como da retirada gradativa da prednisona.

Após 10 dias do primeiro atendimento, a paciente retornou à clínica, sendo repetidos os exames hematológicos e bioquímico sérico, para controle. O hemograma (Tabela 4) revelou a ausência da policitemia secundária, presente no primeiro exame. Contudo, no leucograma (Tabela 5) foi observada uma leucocitose, neutrofilia e monocitose com desvio a direita. Na bioquímica sérica foi observado uma melhora significativa nos níveis de sódio e potássio (Tabela 6).

Tabela 4. Comparação dos resultados do eritrograma realizado na internação e ao retorno dez dias após a alta

ERITROGRAMA			
Parâmetro	Inicial	Retorno	Intervalo de Referência Canino adulto
Eritrócitos (milhões/mm ²)	9,6	6,5	5,50 – 8,50
Hemoglobina (g/dl)	21,8	15,7	12,0 – 18,0
Hematócrito (%)	64,6	48	37,0 – 55,0
VCM	67,0	73,8	60,0 – 77,0
CHCM	33,7	32,7	30,0 – 37,5
PPT (g/dl)	6		5,5 – 8,0

Tabela 5. Resultado do leucograma realizado no 10º dia após o primeiro atendimento da paciente

LEUCOGRAMA		
Parâmetro	Resultados	Intervalo de Referência Canino adulto
Leucócitos totais	20.400	5,50 – 16,90
Neutrófilos segmentados	14.280	2,00 – 12,00
Monócitos	1.632	0,30 – 2,00

Tabela 6. Comparação dos resultados da bioquímica sérica realizado na internação e ao retorno dez dias após a alta

BIOQUÍMICA SÉRICA			
Parâmetro	Inicial	Retorno	Intervalo de Referência Canino adulto
K (Mmol/L)	7,6	3,9	3,5 – 5,8
NA (Mmol/L)	158,0	149,2	144 – 160
Relação NA:K	21	38	27 - 40

A paciente apresentou melhora no seu quadro clínico, saindo assim da crise de hipoadrenocorticismo aguda, melhorando os sinais clínicos, hemograma e relação sódio:potássio. Até o final do presente relato, a paciente encontrava-se estável.

4 DISCUSSÃO

O hipoadrenocorticismo primário é uma doença ocasionada pela atrofia das glândulas adrenais, afetando assim a produção de mineralocorticoides e glicocorticoides, mais

¹³ Florinefe®, Haupt Pharma Amareg GmbH, Regensburg – Alemanha

comum em cães, fêmeas e jovens, com pouco envolvimento racial (ROMÃO; ANTUNES, 2012). No presente relato, a paciente apresentava características que são comum ao descrito na literatura para animais acometidos deste quadro (espécie, idade e sexo). Contudo, é importante salientar que, conforme Rodrigues (2017), durante a anamnese e exame clínico devem ser descartadas a presença de doenças imunomediadas, a administração de corticoides exógenos de modo errôneo ou uso de alguns fármacos, como mitotano ou trilostano, assim como outras desordens endócrinas, como hipotireoidismo, hipoparatiroidismo e *Diabetes mellitus* (MOONEY, 2007 *apud* CERDEIRO, 2011; SCHAER, 2010 *apud* MENDES, 2013). No entanto, etiologia mais provável do HpoAC primário parece ser a imunomediação (ROMÃO; ANTUNES, 2012), enquanto o secundário encontra-se relacionado à produção e/ou liberação inadequada de ACTH pela hipófise, em consequência à terapia crônica com corticoide, tumores, ou trauma e efeitos congênitos da hipófise, sendo menos comum (ROMÃO; ANTUNES, 2012).

Dois fatores preponderantes ao se examinar o paciente é que não existem sinais patognomônicos e que a doença pode surgir em qualquer fase da vida do cão. Estes fatos podem contribuir para um erro diagnóstico, conduzindo o clínico a outras enfermidades (RAMSEY; HERRTAGE, 2005 *apud* MENDES, 2013). De fato, a queixa principal do tutor foi de convulsão e incontinência urinária no dia, o que poderia ser relacionado a diferentes patologias. Ainda, associa-se a observação de prostração, hipoglicemia, hipotensão e desidratação de 5% ao exame inicial, que também conduzem a outros quadros. Como a paciente relatada apresentou níveis glicêmicos baixos, a internação foi de suma importância para o controle desta alteração. A hipotensão e a prostração observadas podem ser em decorrência da crise hipoglicêmica, devendo assim serem melhor investigadas. Apesar da literatura citar a ocorrência de má condição corporal (MOONEY, 2007 *apud* SANTANA, 2009), esta paciente apresentava escore de condição corporal 3, o que permite inferir que a doença ainda não havia iniciado a gliconeogênese, que transforma aminoácidos e proteínas em glicose. Por outro lado, a hipoglicemia pode estar relacionada à anorexia, assim como a diminuição das reservas de glicogênio hepático (PETERSON et al., 1996 *apud* MENDES, 2013), sendo intermitente e se manifestando clinicamente apenas nos quadros atípicos/secundários por ser persistente (PETERSON et al., 1996 *apud* MENDES, 2013; MEEKING, 2007 *apud* MENDES, 2013). Assim, os pacientes que chegam ao ambulatório com indícios de choque ou risco de óbito, devem ser primeiro estabilizados, para logo após ser realizado um exame clínico acurado, seguido de testes laboratoriais, a fim de se determinar o diagnóstico (MOONEY, 2007 *apud* SANTANA, 2009).

A busca do diagnóstico do HpoAC perpassa pela realização de exames complementares (hemograma, análises bioquímicas e exames de imagem, como ultrassonografia, MENDES, 2013).

A observação de eritrocitose (policitemia), contraria a literatura que afirma haver a presença de anemia normocítica normocrômica em decorrência da diminuição da secreção de glicocorticoides e ao fato de os esteroides terem um papel considerável na estimulação da eritropoiese na medula óssea (LATHAN; TYLER, 2005 *apud* SANTANA, 2009). (KLEIN e PETERSON, 2010 *apud* MENDES, 2013). Casos de eritrocitose podem, muito provavelmente estar relacionada ou mascarada pela desidratação ou a hipóxia tecidual, promovendo a elevação de eritrócitos circulantes, tornando o sangue mais viscoso dificultando o transporte de oxigênio. Estas situações podem resultar, também, de um aumento da liberação de eritropoetina em função de resposta fisiológica compensatória, quando o volume globular está acima de 50 %, pela hipóxia tecidual. O aumento do número de eritrócitos não é acompanhado de alterações para mais nas contagens de leucócitos e plaquetas (LOPES; BIONDO; SANTOS, 2007; SOTO, 2008).

Segundo Santana (2009), as alterações bioquímicas mais encontradas nestes pacientes são hiponatremia e hipercalemia, apresentadas pela paciente no exame realizado no primeiro atendimento. Contudo, deficiências nestes íons podem ocorrer devido a insuficiência de aldosterona, que pode ou não ser ocasionada pelo HpoAC (RODRIGUES, 2017). De fato, descompensações eletrolíticas, como as apresentadas pela paciente, podem ser em decorrência de: insuficiência renal e consequente déficit na liberação de renina; insuficiência hepática que resulta em prejuízo na síntese de angiotensinogênio; alterações gastrointestinais, como a diarreia que resulta na excreta de íons; e na acidose metabólica, devido aos mecanismos de compensação ácido-básico (SANTANA, 2009; ETTINGER e FELDMAN, 2010 *apud* CERDEIRO, 2011).

Das alterações eletrolíticas, a de maior significância, nos quadros de HpoAC, é a relação $\text{Na}^+:\text{K}^+$ em cães hiponatremicos e hipercalemicos, onde a paciente apresentou uma proporção de 21. Assim, cães com uma relação $\text{Na}^+:\text{K}^+$ inferior a 23:1, são considerados suspeitos da doença (NEIGER; GUNDERSON, 2003 *apud* SANTANA, 2009), enquanto quando esta relação for inferior a 27 ou 20, já se pode considerar que o paciente sofra de HpoAC (RIJINBERK e KOOISTRA, 2010 *apud* RODRIGUES, 2017), considerando os valores de referência variando de 27:1 a 40:1 (EMANUELLI, 2007 *apud* CERDEIRO, 2011). Por outro lado, Santana (2009), afirma que este não é um dado confiável quando um dos eletrólitos estiver dentro dos valores de referência. Todavia, apesar de apenas os níveis de K^+

estarem acima dos padrões (Tabela 2), a existência de uma correlação fora do preconizado, preponderou sobre esta afirmação na determinação diagnóstica do quadro. Outros resultados laboratoriais indicativos de HpoAC são a presença de acidose metabólica, hipoalbuminemia, hipocolesterolemia, aumento de enzimas hepáticas (ETTINGER e FELDMAN, 2010 *apud* CERDEIRO, 2011), que não foram observados nesta paciente.

Assim como o preconizado na literatura (MENDES, 2013; ADLER *et al.*, 2007 *apud* RODRIGUES, 2017), a avaliação ultrassonográfica foi fundamental para o delineamento diagnóstico de HpoAC nesta paciente, que apresentou as glândulas adrenais com alteração de forma e tamanho (glândula direita medindo 0,92 x 0,28 cm e a esquerda medindo 1,02 x 0,24 cm), para um padrão de 1,4 a 3 cm de comprimento, 0,36 a 0,8 cm de largura e 0,18 a 0,67 cm de espessura (BARTHEZ, NYLAND & FELDMAN, 1998 *apud* MENDES, 2013). Ainda, ao realizar este exame, foi possível observar ambas glândulas com sinais sugestivos de atrofia cortical (Figura 6).

Um aliado importante para o diagnóstico definitivo das patologias endócrinas são os testes hormonais, permitindo avaliar cada aspecto particular das endocrinopatias. Quando empregados com a finalidade de avaliar a função adrenal podem seguir dois caminhos como a medição da concentração basal dos hormônios e/ou testes dinâmicos, utilizando como amostra soro e/ou urina, além de permitir diferenciar entre HpoAC primário ou secundário (GARCIA, 2008). Por outro lado, se avaliados somente a concentração basal do cortisol e/ou as proporções urinárias de cortisol/creatinina os resultados obtidos podem ser pouco confiáveis. Isto deve-se ao fato destes testes não serem capazes de avaliar a capacidade de reserva do córtex adrenal, ou seja como as células do cortex adrenal reagem a um estímulo, como o que ocorre na insuficiência desta glândula (NELSON; COUTO, 2006 *apud* CERDEIRO, 2011; LENNON *et al.*, 2007 *apud* MENDES, 2013). Assim, testes dinâmicos, como a estimulação ou supressão da produção hormonal apresentam resultados mais fidedignos desta doença. Neste sentido, o teste de estimulação de ACTH realizado neste caso foi preponderante para a confirmação diagnóstica. A paciente apresentou, na verificação inicial 0,1 ng/mL de cortisol basal, muito aquém dos valores de referência (Tabela 3), e mesmo após a administração de ACTH exógeno tetracosático, estes valores se mantiveram abaixo do fisiológico (Tabela 3), mostrando que os parâmetros avaliados não foram afetados pela fluidoterapia e administração de dexametasona. De fato, o teste de estimulação com ACTH é considerado o melhor método para o diagnóstico de HpoAC, pois demonstra a baixa capacidade de reserva adrenal e uma resposta insuficiente à administração de ACTH exógena (KINTZER e PETERSON, 1997 *apud* MENDES, 2013). Ainda, as facilidades na realização deste teste, como a não exigência

de restrição, poder ser realizado em pacientes submetidos à fluidoterapia e ao tratamento com dexametasona, e em estado crítico, corroboram na sua aplicação. Entretanto, é necessário considerar o grau de desidratação ou hipovolemia do paciente antes da sua aplicação, evitando o agravamento do quadro (KINTZER e PETERSON, 1997 *apud* MENDES, 2013). Há de se ressaltar que, apesar do teste de estimulação do ACTH, ser indicativo de HpoAC secundário, conforme a literatura (ROMÃO e ANTUNES, 2012 *apud* RODRIGUES, 2017), o endocrinologista definiu como primário, considerando os resultados obtidos na relação $\text{Na}^+:\text{K}^+$. Isto deve-se ao fato de que no HpoAC secundário resulta apenas da deficiência na secreção de ACTH, sem alterações eletrolíticas (ROMÃO e ANTUNES, 2012 *apud* RODRIGUES, 2017).

Por se tratar de uma paciente com propensão ao choque, devido à hipoglicemia, hipotensão e desidratação, a terapêutica instaurada de imediato ao internamento da paciente foi crucial. Isto deve-se ao fato de que, pacientes com HpoAC ainda não diagnosticado, chegam ao clínico em estado agudo, com risco de óbito, principalmente aqueles que apresentam hipotensão, hipercalemia, hiponatremia, desidratação e hipoglicemia (FELDMAN; NELSON, 2004 *apud* MENDES, 2013), necessitando de cuidados emergenciais (GUYTON; HALL, 2006 *apud* MENDES, 2013). Nestas situações, a correção da hipovolemia é a primeira dentre as prioridades terapêuticas, por reestabelecer o volume intravascular, melhorar a perfusão renal e conseqüentemente diminuir os níveis de K^+ por diluição, promovendo a sua excreção renal (DECHRA, 2016 *apud* RODRIGUES, 2017). A fluidoterapia deve ser lenta nos casos de hiponatremia, buscando a contração sérica de sódio, não sendo recomendada a suplementação de potássio. Nelson e Couto (2015) recomendam o uso de dextrose 5%, com o intuito de estimular a insulina e, conseqüentemente, a diminuição do potássio sérico no máximo uma hora após o início, auxiliando na correção da hipoglicemia. No mesmo sentido, o uso de um ou vários compostos com atividade glicocorticoide e mineralocorticoide auxiliam na correção da glicemia e níveis de eletrólitos. O fosfato sódico de dexametasona é o mais indicado, pois sua administração pode ser realizada em paralelo ao teste de estimulação do ACTH, sem alterá-lo (MOONEY, 2007 *apud* SANTANA, 2009). Apesar das doses de recomendação serem de 0,5 a 1mg/kg a cada 12 horas, no caso desta paciente, considerando o quadro agudo optou-se pela prescrição de 2mg/kg BID, com a finalidade de tratar a hipoglicemia, correção de potássio e reposição de glicocorticoides. Ainda, como a paciente apresentou diarreia líquida durante a internação, o que poderia contribuir para o agravamento da desidratação, bem como da relação $\text{Na}^+:\text{K}^+$, foi

prescrito metronidazol e enrofloxacino, dois medicamentos de amplo espectro que atuam sobre gastroenterites.

Após a estabilização do paciente deve-se ajustar as doses para o tratamento de manutenção com dexametasona ou prednisona, que deve ser substituído por um repositor de glicocorticoide e mineralocorticoide. No presente relato, inicialmente foi prescrito prednisona para suprir os níveis de glicocorticoide, este sendo retirado gradativamente da paciente e substituído pelo acetato de fludrocortisona. A literatura indica o uso de acetato de fludrocortisona, por possuir ação sobre mineralocorticoide e uma leve ação sobre glicocorticoides, principalmente nos casos de HpoAC primário (NELSON; COUTO, 2015; MOONEY; PETERSON, 2004 *apud* RODRIGUES, 2017). Como a doença acarreta a incapacidade das adrenais em produzir e secretar seus hormônios, o tratamento deve ser *ad aeternum*, cuja dose ideal seja capaz de manter os eletrólitos do paciente em concentrações fisiológicas (SANTANA, 2009).

Devido a longevidade do tratamento e a necessidade de ajustamento das doses, o paciente deve ser monitorado a cada três semanas até que sejam atingidos os níveis ideais e a doença esteja controlada (ROMÃO e ANTUNES, 2012 *apud* RODRIGUES, 2017). Neste relato, o primeiro retorno após o incidente, dez dias a primeira consulta, mostrou a recuperação da paciente, com ausência da policitemia secundária (Tabela 4), diminuição dos níveis de K^+ sérico e melhora da correlação $Na^+:K^+$, chegando à 38:1 (Tabela 6). Os resultados do leucograma (leucocitose, neutrofilia e monocitose com desvio a direita) podem estar relacionados à alterações de estresse, gerada pela coleta, pois pacientes com HpoAC podem não apresentar leucograma de estresse (Tabela 5), caracterizado por neutrofilia, linfopenia, monocitose e eosinopenia. (RODRIGUES, 2017).

5 CONCLUSÃO

Com este relato pode-se concluir que o hipoadrenocorticismo é uma alteração de difícil diagnóstico e por possuir sinais inespecíficos, pode abranger inúmeras doenças e não alarmar o tutor. Estes fatos podem determinar a realização do tratamento correto, acarretando o óbito do paciente. devido a choque hipovolêmico e hipoglicemia. Assim, para o diagnóstico é necessário uma anamnese acurada, associada ao exame clínico detalhado e à métodos de diagnóstico complementares, como hemograma, bioquímica sérica e testes hormonais, bem como exames de imagem, como a ultrassonografia. Contudo, o diagnóstico definitivo depende da realização de testes hormonais, que, além de determinarem o HpoAC, permitem a

diferenciação entre os tipos primário e secundário. Neste caso, o teste de estimulação de ACTH foi imprescindível para o diagnóstico.

O sucesso no tratamento depende da relação médico veterinário-tutor, pois estes pacientes precisam ser medicados a vida toda, sem esquecimentos e interrupções. Ainda, o tutor deve ser alertado sobre a importância da realização de exames periódicos para analisar se a dose do medicamento está adequada.

Por fim, o prognóstico para cães com hipoadrenocorticismo primário que realizam o tratamento de manutenção correto é excelente, ambos protocolos descrito na literatura se apresentam eficazes, promovendo uma vida saudável com quadro clínico controlado e por mais que o tratamento seja considerado despendioso, é importante salientar que o controle de uma crise aguda é mais oneroso que a manutenção.

REFERÊNCIAS

- BEAR, M.F.; CONNORS, B.W.; PARADISO, M. A. **Neurociências: Desvendando o sistema nervoso**. Artmed, Porto Alegre, 3 ed., 2008.
- CERDEIRO, A. P. S. **Hipoadrenocorticismo em cães e gatos: revisão**. 2011. 56 p. TCC (Graduação) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, 2011. Disponível em: <https://pt.slideshare.net/EDILANEC/hipoadrenocorticismo-emcaesegatosrevisao>.
- DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. **Tratado de anatomia veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 834 p. 221-222.
- ELIAS, L. L. K.; FERNANDES-ROSA, F. L.; ANTUNES-RODRIGUES, J.; CASTRO, M. Fisiologia da glândula adrenal. *IV: AIRES, M. M. Fisiologia*. 3 ed., Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan. p. 1015-1031.
- FERNANDEZ, S. **Elastografia Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) e Doppler na avaliação das glândulas adrenais de cães hípidos**. 2016. 51 p. Monografia (Especialização) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista (unesp), Jaboticabal, 2016. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/141982>.
- GARCIA, A.M.B. **Provas diagnósticas nos transtornos do córtex adrenal**. 2008. 22 f. Seminário (Pós-graduação) – Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), 2008.
- JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. **Histologia basica: texto, atlas**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 524 p.
- KLEIN, B. G.; **Cunningham tratado de fisiologia veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 1599 p. 954-980.
- KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H. **Anatomia dos Animais Domésticos: Texto e Atlas Colorido**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016. 824 p.
- LOPES, S. T. A.; BIONDO, A. W.; SANTOS, A. P. **Manual de patologia clínica veterinária**. 3. ed. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), 2007. 117 p. 18-22.
- MENDES, M. S. M. R. **Insuficiência adrenal em cães: estudo retrospectivo de 6 casos clínicos**. 2013. 84 p. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa., Lisboa, 2013. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.5/5873>.
- MELIAN, C.; PETERSON, M.E. **Diagnosis and treatment of naturally occurring hipoadrenocorticism in 42 dogs**. 1996. *Small Animal Practice*: 37 p, 268-275. *Animal Hospital Association*:35 (13), 151-155.
- NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. 4442 p. 2385-2478.

OLIVEIRA, S. T. **Transtornos dos hormônios adrenais em cães.** 2004. 18 p. Seminário (Pós-graduação) – Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), 2004.

RODRIGUES, A. M. C. **Alterações eletrolíticas no hipoadrenocorticismo canino:** estudo de 10 casos clínicos. 2017. 57 p. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2017. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10437/8351>.

ROMÃO, F. G.; ANTUNES, M. I. P. P. "Hypoadrenocorticism in dogs: review/Hipoadrenocorticismo em caes: revisao/ Hipoadrenocorticismo en perros: revision." *Veterinaria e Zootecnia*, vol. 19, no. 1, 2012, p. 44+. *Gale Academic Onefile*

SANTANA, A. P. Á. **Hipoadrenocorticismo primário no cão:** Estudo retrospectivo de 10 casos clínicos. 2009. 74 p. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa., Lisboa, 2009. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.5/983>.

SILVA, V. C. L et al. Hipoadrenocorticismo canino: revisão de literatura. **Medicina Veterinária.** Recife, p. 21-28. Abr – jun, 2011.

SILVA, L. S. **Hormônios da glândula adrenal.** 2005. 10 p. Seminário (Pós-graduação) – Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), 2005.

SOTO, J. C. H.; OLIVEIRA, R. G. Policitemia e eritrocitose em animais domésticos: revisão de literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Garça, p.1-7, jul. 2008. Semestral.