

ANA MARTA CASTELÃO RODRIGUES

**ALTERAÇÕES ELETROLÍTICAS NO
HIPOADRENOCORTICISMO CANINO**

Estudo de 10 casos clínicos

Orientadora: Doutora Margarida Alves

Co-orientador: Mestre Pedro Morais de Almeida

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2017

ANA MARTA CASTELÃO RODRIGUES

**ALTERAÇÕES ELETROLÍTICAS NO
HIPOADRENOCORTICISMO CANINO**

Estudo de 10 casos clínicos

Dissertação defendida em provas públicas para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 07 de Dezembro de 2017, segundo o Despacho de Nomeação n.º. 416/2017 de 20/11, com a seguinte composição de Júri:

Presidente: Professora Doutora Raquel Matos

Arguente: Professora Doutora Felisbina Queiroga

Orientadora: Professora Doutora Margarida Alves

Co-orientador: Professor Doutor Pedro Almeida

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2017

Agradecimentos

Ao Professor Pedro Almeida e à Professora Doutora Margarida Alves por me orientarem e pela transmissão de conhecimentos e ajuda na resposta às dúvidas que me iam surgindo durante a elaboração deste trabalho.

Agradeço à Professora Doutora Inês Viegas pela disponibilidade e pela ajuda fundamental que me deu na parte estatística.

A toda a equipa do Hospital Veterinário Montenegro pela ajuda e por me ensinarem tanto durante o estágio.

Agradeço a toda a minha família e amigos pelo incentivo, especialmente à Catarina e à Margarida pela amizade e por me acompanharem nesta jornada desde o primeiro ao último dia.

Aos meus pais, um especial agradecimento por me apoiarem incondicionalmente.

Resumo

O Hipoadrenocorticismo é uma doença endócrina de ocorrência incomum no cão e deve-se, na maioria dos casos, à destruição imunomediada das glândulas adrenais. Esta doença é caracterizada pela deficiente produção de corticosteroides que, conseqüentemente, origina alterações em vários sistemas.

Com o presente trabalho pretendeu-se avaliar retrospectivamente a evolução dos valores eletrolíticos (sódio, potássio e cloro) ao longo do tratamento, em cães com hipoadrenocorticismo primário. Como objectivo secundário, pretendeu-se relacionar determinadas características intrínsecas, como a idade, a raça e o género com o aparecimento da doença. Para tal, procedeu-se à consulta das fichas clínicas de dez cães que foram diagnosticados com hipoadrenocorticismo em três centros de atendimento médico-veterinários.

Os resultados obtidos com esta amostra são coincidentes com os apresentados em outros estudos, com uma maior prevalência da doença em fêmeas, com idades compreendidas entre os dois e os seis anos. As alterações mais frequentes apresentadas pelos cães envolvidos no estudo foram ao nível dos electrólitos (sódio, potássio, rácio Na/K) e dos parâmetros renais (creatinina e ureia). Ao nível da evolução do ionograma, 90% dos cães apresentou valores de sódio e potássio dentro dos valores de referência, em algum momento após início do tratamento.

Este trabalho mostra a importância da realização de ionogramas periodicamente, de modo a controlar a evolução da doença e a garantir a medicação mais adequada às necessidades de cada doente.

Palavras-chave: Cão, hipoadrenocorticismo, doença de Addison, eletrólitos.

Abstract

Hypoadrenocorticism is an uncommon rare occurring endocrine disease in companion animals and is due, in most cases, to the immune-mediated destruction of the adrenal glands.

This disease is characterized by deficient production of corticosteroids, which consequently causes changes in several systems.

The aim of the present study was to evaluate the evolution of electrolyte values throughout the treatment in dogs with primary hypoadrenocorticism. As secondary objective with this work, it was intended to relate certain intrinsic characteristics, such as age, race and gender with the onset of the disease.

The results obtained with this sample are concordant with those presented in other studies, with a higher prevalence of the disease in females, aged between two and six years. The most frequent alterations presented by the dogs involved in the study were electrolytes (sodium, potassium, Na/K ratio and chlorine) and renal parameters (creatinine and urea). About the evolution of the ionogram, 90% of the dogs presented values of sodium and potassium within the reference values, at some time after starting treatment.

This work shows the importance of performing ionograms periodically, in order to control the evolution of the disease and ensure the medication more appropriate to the needs of each patient.

Keywords: Dog; Hypoadrenocorticism; Addison's disease; Electrolytes.

Índice de abreviaturas, siglas e símbolos

µg/dL – Microgramas por decilitro

AA – Aminoácidos

ACTH – Hormona Adrenocorticotrópica, do inglês “adrenocorticotropic hormone”

ADH – Hormona Anti-diurética, do inglês “antidiuretic hormone”

BID – Duas vezes ao dia, da locução latina “*bis in die*”

CAMV – Centro de atendimento Médico Veterinário

CBC – Contagem de células sanguíneas, do inglês “Count Blood Célts”

CI – Ião Cloreto

CRH - Hormona Libertadora de Corticotropina, do inglês “Corticotropin releasing hormone”

ECG - Eletrocardiograma

Et al.- E outros, da locução latina “*et alli*”

FA – Fosfatase Alcalina

GI – Gastrintestinal

GOT – Aspartato Aminotransferase

GPT – Alanina Aminotransferase

HHA – Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

HpAC – Hipoadrenocorticismo

HRVM – Hospital Referência Veterinária Montenegro

HVAC – Hospital Veterinário do Arco do Cego

HVL – Hospital Veterinário das Laranjeiras

IM – Administração Intramuscular

IV – Administração Intravenosa

K^+ – Ião Potássio

Kg – Quilograma

LR – Lactato de Ringer

mg – Miligrama

mmol/L – Milimol por Litro

Na^+ – Ião sódio

NaCl – Cloreto de sódio

PT – Proteínas Totais

RM – Ressonância Magnética

SC – Administração subcutânea

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

SRA – Sistema Renina-Angiotensina

TAC – Tomografia Axial Computorizada

TID – Três vezes ao dia, da locução latina “*ter in die*”

TRC – Tempo de repleção capilar

U/L – Unidades por Litro

ULHT – Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

WHWT - West Highland white terriers

Índice Geral

Relatório de estágio	13
1 Introdução.....	17
1.1 Anatomia das glândulas adrenais.....	17
1.2 Produção de corticosteroides	18
1.2.1 Glucocorticóides	18
1.2.2 Mineralocorticóides	18
1.2.3 Hormonas sexuais.....	19
1.3 Função dos corticosteroides.....	19
1.3.1 Glucocorticoides	19
1.3.2 Mineralocorticóides	20
1.4 Hipoadrenocorticismos.....	20
1.4.1 Etiopatogenia	20
1.4.2 Epidemiologia.....	22
1.4.3 Quadro clínico	23
1.4.3.1 Anamnese.....	23
1.4.3.2 Sintomatologia	23
1.4.3.3 Exame físico	24
1.4.4 Alterações laboratoriais	24
1.4.4.1 Ionograma	24
1.4.4.2 Hemograma e Bioquímicas.....	26
1.4.4.3 Outras alterações	27
1.4.5 Diagnóstico	27
1.4.5.1 Imagiologia	27
1.4.5.2 Teste de estimulação de ACTH	29
1.4.5.3 Outros testes endócrinos	30
1.4.6 Tratamento.....	31
1.4.6.1 Crises addisonianas	31
1.4.6.2 Manutenção.....	33
1.4.7 Prognóstico	34
1.4.8 Informação ao tutor	35

2	Material e Métodos.....	36
2.1	Recolha de dados	36
2.2	Critérios de inclusão da amostra.....	36
2.3	Análises Laboratoriais	37
2.4	Caracterização dos casos clínicos	37
2.5	Análise Estatística.....	38
3	Resultados	39
4	Discussão de Resultados	49
5	Conclusão.....	52
6	Bibliografia.....	53

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Alterações cardíacas em doentes com hipercalémia -----	26
Tabela 2 - Administração da 2ª Dose de pivalato de desoxicorticosterona -----	34
Tabela 3 - Valor do Rácio Na/K no momento do diagnóstico -----	41
Tabela 4 - Análises electrolíticas obtidas no momento do diagnóstico. -----	42
Tabela 5 - Análises hematológicas da população em estudo -----	43
Tabela 6 - Valores electrolíticos nos quatro momentos de avaliação -----	

Índice de Figuras

Figura1- Sinais de microcardia em radiografia de cão em crise Addisoniana28

Figura 2- ECG de cão com HpAC.....29

Índice de Gráficos

Gráfico 1- Distribuição dos doentes internados quanto à espécie.	15
Gráfico 2- Caracterização da amostra em estudo relativamente ao género.....	39
Gráfico 3- Caracterização da amostra em estudo em relação à raça.	40
Gráfico 4 - Caracterização da amostra tendo em conta a idade de diagnóstico da doença de Addison.....	41
Gráfico 5 - Evolução das concentrações de sódio ao longo do tempo.	44
Gráfico 6 - Evolução das concentrações de potássio, avaliadas em quatro momentos distintos	45
Gráfico 7 - Evolução das concentrações de cloro nos 30 dias após o diagnóstico.	46
Gráfico 8 - Evolução do Rácio Na/K ao longo dos 4 tempos de avaliação.....	47
Gráfico 9 - Valores do Rácio Na/K nos momentos T1 e T4	48

Relatório de estágio

Neste relatório é possível encontrar uma descrição sucinta das actividades e competências que foram desenvolvidas ao longo do estágio curricular, necessário para a conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias (ULHT).

Pretendeu-se ainda fazer uma análise crítica dos quatro meses em que decorreu o estágio, tendo em conta os objectivos previamente definidos.

O estágio curricular decorreu no Hospital Referência Veterinária Montenegro (HRVM), entre 01 de Agosto de 2016 a 30 de Novembro de 2016, sob orientação do Dr. Luís Montenegro.

Organização do hospital

O HRVM, situado na cidade do Porto é especializado na área de animais de companhia. O hospital é constituído por três consultórios, duas salas cirúrgicas, uma sala de tratamento dentário, uma sala de radiografias, um laboratório, uma farmácia, um internamento geral, um internamento de gatos e um internamento de doentes infecciosos. Pertence ainda, à sua constituição, uma sala de formação e o centro de imagem.

A prestação de cuidados e atendimento diário é realizada por uma vasta equipa constituída por Médicos Veterinários, Enfermeiros Veterinários e Auxiliares, contando ainda, com a colaboração pontual de médicos veterinários de outras especialidades. Todos eles contribuem de forma essencial para que o hospital funcione bem e de forma organizada.

Os clientes do HRVM têm à sua disposição as mais diversas áreas da Medicina Veterinária, desde consultas de profilaxia às áreas mais complexas como neurologia, ortopedia, oftalmologia e cirurgia. É possível contar, ainda, com meios de diagnóstico de topo como Tomografia axial computadorizada (TAC) e Ressonância Magnética (RM), que são os principais responsáveis para a referência de animais por parte de outras clínicas e hospitais.

O hospital está em funcionamento durante 24h, sendo que das 10h às 20h30 decorre o horário normal de consultas sob marcação e, das 20h30 às 10h, decorre o horário de urgências, estando sempre um médico veterinário disponível nas instalações.

Objectivos

Principais objectivos do estágio:

- Adquirir conhecimentos nas áreas de cirurgia e medicina interna.
- Colocar em prática e aprofundar os conhecimentos adquiridos na interpretação de análises, de raios-X e de ecografias.
- Praticar a execução de procedimentos como administração de medicações, colocação de cateteres intravenosos ou recolha de sangue.
- Adquirir noções sobre os meios de diagnóstico como TAC e RM, quando utilizá-los e como interpretá-los, uma vez que por estarem disponíveis em poucos centros de atendimento médico-veterinários, o conhecimento da autora nessa área era reduzido.

Actividades desenvolvidas

O horário de estágio dos estagiários era variável havendo três turnos: das 10h às 18h, das 14h às 22h ou horário da noite que decorria das 18h às 9h. Durante os fins-de-semana, sábado e domingo, os estagiários faziam turnos de 24h.

O estágio iniciava-se às 9h com a reunião diária matinal, onde eram discutidos, entre todos, os casos dos animais internados, evolução noturna, planos de diagnóstico, planos de tratamento e previsão da alta. Estas reuniões eram de extrema importância, pois todos os que prestavam cuidados no internamento ficavam a par das alterações de terapia e cuidados específicos de cada doente. A discussão de todos os casos individualmente também permitiu à autora adquirir um conhecimento mais aprofundado de determinadas doenças.

Após a reunião, a função da autora como estagiária era administrar as medicações prescritas pelo médico veterinário e que estavam indicadas na ficha de internamento de cada animal. Além das medicações realizava, ainda, todas as manhãs, o exame físico a alimentação e o passeio todos os doentes que se encontravam internados e a fisioterapia aos cães e gatos que dela necessitavam.

Ao longo dos quatro meses de estágio a autora assistiu e auxiliou em várias cirurgias, consultas e execução de exames de diagnóstico, como radiografias, ecografias, TACs, RM e

análises sanguíneas ou urinárias. Foi, ainda, adquirido treino e experiência na execução de alguns procedimentos como a recolha de sangue ou a colocação de cateters intravenosos.

Casuística de estágio

Como a maior parte do estágio foi passado a cuidar dos internados, apenas será feita uma abordagem detalhada à casuística desta área.

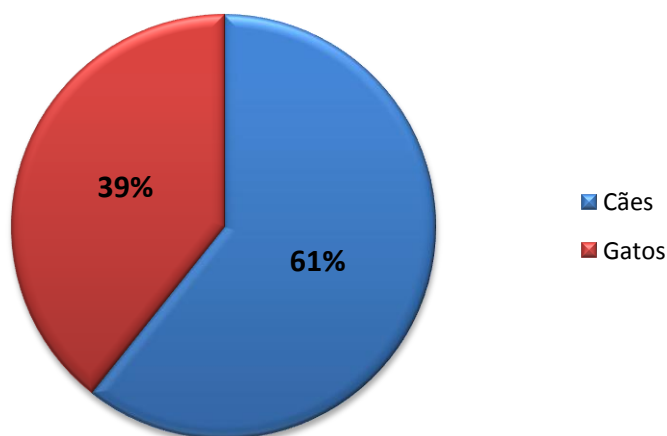


Gráfico 1- Distribuição dos doentes internados quanto à espécie.

Dos animais internados ao longo dos quatro meses de estágio, 61,7% eram cães e 39,3% eram gatos (Gráfico 1). Desses cães, 54,5% eram machos e 45,5% eram fêmeas, enquanto 56,1% dos gatos eram machos e 43,9% eram fêmeas.

Os principais motivos para o internamento de doentes caninos foram alterações neurológicas, principalmente causadas por hérnias discais, doença gastrintestinal e alterações esqueléticas, como fracturas.

Os gatos foram internados, principalmente, devido a doença renal ou urinária, doença gastrintestinal e por demonstrarem sinais inespecíficos como febre ou anorexia, em que não se obteve um diagnóstico definitivo.

Das cirurgias assistidas, as mais frequentes foram hemilaminectomias, para resolução de hérnia discal e destartarizações.

A elevada frequência desta patologia, tanto nos animais internados, como nas intervenções cirúrgicas, pode ser explicada pelo facto da melhor forma de a diagnosticar, ser pela realização de TAC ou RM, que estão disponíveis em poucos hospitais veterinários.

Das consultas assistidas, as áreas mais frequentes foram profilaxia, dermatologia e neurologia.

Conclusão/Posicionamento Crítico

O estágio curricular é uma importante etapa na vida profissional de um Médico Veterinário. No presente caso permitiu dar a conhecer a realidade da medicina de animais de companhia, tendo conferido à autora uma maior autonomia, que foi aumentado com a progressão do estágio.

A conclusão do estágio, foi acompanhada pelo cumprimento dos objectivos definidos. Os doentes foram acompanhados desde o internamento até ao momento da alta, contribuindo para a evolução da capacidade de definir os diagnósticos diferenciais e de escolher as terapêuticas mais adequadas em cada caso. Foi possível executar vários procedimentos e aplicar na prática conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos de curso. Foi ainda uma oportunidade de assistir a vários procedimentos menos frequentes na prática clínica, dos quais apenas tinha vagas noções.

Os conhecimentos adquiridos superaram as expectativas, sendo o balanço do estágio muito positivo.

É de realçar a competência, dedicação e disponibilidade para o esclarecimento de dúvidas, por parte de todos os elementos da equipa. Estes factores foram essenciais para a aprendizagem e evolução tanto a nível profissional como pessoal.

1 Introdução

1.1 Anatomia das glândulas adrenais

As adrenais são um par de glândulas relacionadas topograficamente com os rins e com os grandes vasos (Climent *et al.*, 2005).

A glândula adrenal direita encontra-se entre o rim direito e a veia cava caudal e tem forma triangular (Sisson & Grossman, 1975; Climent *et. al.*, 2005).

A glândula adrenal esquerda encontra-se entre a aorta abdominal e o polo cranial do rim esquerdo. Esta glândula encontra-se profundamente sulcada pela veia frénico-abdominal, conferindo-lhe uma forma de oito ou amendoim (Sisson & Grossman, 1975; Climent *et. al.*, 2005).

No cão, cada adrenal é constituída por duas glândulas com funções e origens embrionárias diferentes, o córtex e a medula (Herrtage, 1999; Rijnberk & Kooistra, 2010).

O córtex, que constitui 80-90% da glândula suprarrenal, está histologicamente dividido em três zonas: a zona glomerulosa (25% do córtex), zona fasciculada (60%) e zona reticular (15%) (Pineda & Dooley, 2003).

A zona glomerulosa encontra-se mais externamente e é composta por células pobres em lípidos. A sua importância deve-se à segregação de mineralocorticóides (Mooney & Peterson, 2004).

A zona fasciculada é constituída por colunas de células de grande tamanho que se estendem da zona glomerulosa à zona reticular. Estas células possuem no seu citoplasma numerosos vacúolos lipídicos (Bacha & Bacha, 2000; Mooney & Peterson, 2004; Rijnberk & Kooistra, 2010).

A zona reticular é composta por células compactas com citoplasma denso e com pouco conteúdo lipídico. Juntamente com a zona fasciculada, segrega glucocorticóides e androgéneos (Rijnberk & Kooistra, 2010).

Os restantes 10%-20% da adrenal são constituídos pela medula que é responsável pela produção de catecolaminas (Mooney & Peterson, 2004).

1.2 Produção de corticosteroides

1.2.1 Glucocorticóides

Os glucocorticóides como o cortisol e a corticosterona são sintetizados nas zonas fasciculada e reticular e têm como precursor o colesterol.

O citocromo P450 é o principal responsável pelas reacções enzimáticas que ocorrem na esteroidogénese levando à formação do cortisol através do colesterol (Rijnberk & Kooistra, 2010).

A libertação de glucocorticóides endógenos é controlada por um mecanismo de feedback negativo pelo hipotálamo, hipófise e glândula adrenal, constituindo assim o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA). O hipotálamo produz hormona libertadora de corticotropina (CRH, do inglês “corticotropin releasing hormone”), que estimula a hipófise anterior a produzir a hormona adrenocorticotrópica (ACTH, do inglês, “adrenocorticotropin hormone”) (Ettinger & Felman, 2010). Por sua vez, a ACTH vai estimular a adrenal a produzir e libertar os glucocorticóides (Golden & Lothrop, 1988; Kappe et. al., 2015)

Existem diversos factores que regulam o eixo HHA e a produção de glucocorticóides, levando a oscilações na actividade adrenocortical, tais como o stress inespecífico como a dor, medo ou febre, variações no sistema imunitário (citoquinas) e até a altura do dia em que o animal se encontra. Estes factores anulam o feedback negativo, mantendo o cortisol e consequentemente a ACTH elevados (Kemppainen. & Behrend, 1997; Ettinger & Felman, 2010).

1.2.2 Mineralocorticóides

Os mineralocorticóides como a aldosterona são produzidos principalmente pelas células da glomerulosa. Tal como os glucocorticóides, são obtidos a partir de alterações químicas do colesterol (Mooney & Peterson, 2004).

Os principais factores que influenciam a síntese de aldosterona são a concentração de sódio e potássio plasmático e o sistema renina-angiotensina (Golden & Lothrop, 1988; Funder, 1993; Kemppainen. & Behrend, 1997). Outros factores como o péptido natriurético atrial, a serotonina, a dopamina e as prostaglandinas podem afectar a produção de mineralocorticóides, ainda que de forma indirecta. (Golden & Lothrop, 1988).

1.2.3 Hormonas sexuais

As zonas reticular e fasciculada para além da produção de glucocorticóides, também são responsáveis pela secreção de esteroides sexuais como os estrogénios, androgénios e androstenediona (Rijnberk & Kooistra, 2010).

1.3 Função dos corticosteroides

1.3.1 Glucocorticoides

O cortisol é um importante regulador do metabolismo dos carboidratos, uma vez que: é antagonista da insulina, contrariando os seus efeitos, estimula a gliconeogénese hepática, principalmente em situações de stress preservando assim, as reservas de glicogénio nos hepatócitos e permite a diminuição da utilização da glicose por parte dos tecidos, o que associado ao aumento da gliconeogénese faz aumentar a concentração de glicose no sangue (Mooney & Peterson, 2004; Ettinger & Felman, 2010; Kappe et. al., 2015).

Os glucocorticóides influenciam o metabolismo lipídico, pois estimulam a lipólise e o metabolismo proteico, pois o cortisol origina uma reacção catabólica no músculo e diminui o anabolismo proteico. Estes dois factores levam à mobilização de aminoácidos (AA) para o fígado, causando um aumento da gluconeogénese e da síntese de proteínas plasmáticas hepáticas (Mooney & Peterson, 2004).

Os efeitos anti-inflamatórios e imunossupressivos provocados pelos glucocorticóides são muito estudados nos dias de hoje e sabe-se que não só estimulam a produção de proteínas anti-inflamatórias, como também impedem a formação de mediadores pró-inflamatórios através da inibição da produção de ácido araquidónico. Além disso, previnem a acção excessiva de processos de defesa do organismo, pois suprimem a imunidade humoral e celular e estimulam a resposta inata (Mooney & Peterson, 2004).

Diminuem ainda a libertação de histamina, importante no controlo de reacções alérgicas (Pineda & Dooley, 2003).

É possível, ainda, compreender o modo de acção dos glucocorticoides a nível cardiovascular (efeitos ionotrópicos e vasoconstrição), renal (aumento da filtração glomerular, retenção de sódio, cloro e água e excreção de potássio e cálcio), gastrointestinal (aumento do

ácido clorídrico e diminuição do muco gástrico) e pele (inibição da produção de fibroblastos e consequente supressão da cicatrização) (Pineda & Dooley, 2003; Mooney & Peterson, 2004).

1.3.2 Mineralocorticóides

A aldosterona, como principal mineralocorticóide tem duas funções fundamentais: regula o volume do fluido extracelular e determina a homeostasia do potássio.

A angiotensina II resultante do sistema renina-angiotensina é uma forte estimuladora da síntese de aldosterona e portanto é fundamental no controlo do volume da corrente sanguínea (Kemppainen. & Behrend, 1997).

O Sistema Renina-Angiotensina (SRA) é regulado pelo volume de fluidos nas artérias renais/perfusão renal e a quantidade de sódio e cloro que são reabsorvidos. Concluindo, quando há hipovolémia, o SRA é activado e por um mecanismo de feedback negativo faz aumentar a produção de aldosterona. Pelo contrário, quando há hipervolémia, o SRA inibe as adrenais a produzir aldosterona (Rijnberk & Kooistra, 2010).

A homeostasia do potássio é feita directamente sem influência do SRA, ou seja a hipercalémia estimula directamente a síntese de aldosterona, enquanto a hipocalémia a inibe (Kemppainen. & Behrend, 1997).

1.4 Hipoadrenocorticism

1.4.1 Etiopatogenia

O Hipoadrenocorticism (HpAC) é uma endocrinopatia que é incomum em cães e rara em gatos (Morais & DiBartola, 2008).

Esta doença pode-se caracterizar como sendo primária (forma típica ou atípica) ou secundária.

O HpAC primário é o tipo de HpAC que mais afecta os cães. Esta forma da doença também é conhecida como doença de Addison, graças a Thomas Addison que em 1855 descreveu, pela primeira vez, este síndrome em humanos (Hiatt & Hiatt, 1997; Rijnberk & Kooistra, 2010; Baumstark et. al., 2014).

O HpAC primário típico resulta da atrofia ou destruição das três zonas do córtex adrenal, o que origina uma deficiência na produção de glucocorticóides e mineralocorticóides. (Feldman & Peterson, 1984; Morais & DiBartola, 2008).

Os cães Addisonianos atípicos, ou que sofrem de hipoadrenocorticismo primário atípico apenas evidenciam deficiência na secreção de glucocorticóides, sem que a de mineralocorticóides se apresente comprometida. Os casos atípicos são uma minoria, representando apenas 10% dos cães com HpAC primário (Klein & Peterson, 2010).

Alguns autores (Van Lanen & Sande, 2014) e (Baumstark et. al., 2014) afirmam que o termo atípico deveria ser eliminado, uma vez que existem estudos que demonstram que em ambos os casos as concentrações de aldosterona se encontram baixas, o que indica que há uma inadequada produção de mineralocorticóides. Além disso, afirmam que a patogenia da forma típica e atípica são muito similares, sendo que a única diferença reside no facto de a forma atípica não demonstrar alterações eletrolíticas.

Há ainda outras fontes que referem que a deficiência de glucocorticóides antecede a de mineralocorticóides e por isso os casos chamados de atípicos são aqueles em que ainda só houve comprometimento da camada que secreta cortisol e não da que secreta a aldosterona e que eventualmente poderão desenvolver deficiência em mineralocorticóides semanas ou meses após o diagnóstico, apresentando assim os distúrbios eletrolíticos naturalmente ocorrentes no HpAC típico (Romão & Antunes, 2012; McGonigle, Randolph & Goldstein, 2013).

A principal causa do HpAC primário é a destruição imunomediada. Nestes casos enzimas responsáveis pela esteroidogénese do córtex adrenal são reconhecidas pelo organismo como antigénios e tornam-se alvos de um ataque imunológico. Numa grande parte de pacientes com HpAC primário (cerca de 85%) é possível encontrar anticorpos contra a enzima 21-hidroxilase. Estes anticorpos impedem a actividade enzimática e consequentemente a síntese de corticosteróides, levando ao aparecimento da doença (Mitchell & Pearce, 2012; Boag & Catchpole, 2014).

Existem outras causas que podem levar ao aparecimento desta forma da doença de Addison como é o caso de infecções fúngicas por *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidiose* e *Cryptococcus*, amiloidose do córtex adrenal, tumores metastáticos, coagulopatias e enfartes hemorrágicos. As causas iatrogénicas como é o caso de adrenalectomias ou tratamentos muito

prolongados com mitotano ou trilostano que provoquem atrofia progressiva das camadas do córtex adrenal, também podem dar origem ao aparecimento de HpAC (Feldman & Peterson, 1984; Mooney & Peterson, 2004; Morais & DiBartola, 2008).

O HpAC secundário é raro tanto em cães como em gatos e é caracterizado por uma hipossecreção de ACTH causada pela disfunção da hipófise, que por sua vez provoca atrofia das zonas fasciculada e reticular, resultando na deficiência de glucocorticóides. Esta insuficiente secreção de ACTH pode ser causada por uma alteração das concentrações de CRH secretadas pelo hipotálamo (Pineda & Dooley, 2003; Greco, 2007; Roberts, Boden & Ramsey, 2016).

Como a secreção de mineralocorticoides é relativamente independente da influência de ACTH, as concentrações de aldosterona mantêm-se inalteráveis (McGonigle, Randolph & Goldstein, 2013).

Uma vez que se considera a doença atípica quando há apenas deficiência na produção de glucocorticoides, pode-se concluir que o hipoadrenocorticismismo secundário é sempre atípico (Greco, 2007).

A principal causa do HpAC secundário é a terapia crónica com corticosteroides e acontece após a paragem abrupta do tratamento, pois o eixo HHA não consegue responder à súbita falta de glucocorticóides (Feldman & Peterson, 1984).

1.4.2 Epidemiologia

O HpAC, apesar de ser pouco frequente, é mais comum na população canina do que na humana e do que nas outras espécies (Boag & Catchpole, 2014). A forma secundária da doença é ainda menos comum, representando apenas 2%-4% de todos os casos de HpAC. O HpAC primário afecta desde cães jovens a cães de meia-idade (quatro meses a doze anos) mas é mais comum encontrar esta doença em cães com idades entre os dois e os seis anos. É também mais comum em fêmeas reprodutivamente inférteis (53%) do que em fêmeas inteiras (3%) ou machos (44% - Inteiros:15% Castrados:29%) (Kelch, 1996; Boag & Catchpole, 2014).

A doença pode aparecer em qualquer raça, no entanto, há algumas raças que parecem ter uma maior predisposição para a desenvolver como é o caso do Cão de Água Português, Dogue alemão, Rottweiler, Caniche, WHWT (West Highland white terriers), Bearded collies,

Leonbergers e Nova scotia duck tolling retrievers o que suporta a teoria de que o HpAC tem uma etiologia genética (Rijnberk & Kooistra, 2010; Mitchell & Pearce, 2012; Hanson et. al., 2016).

Estas raças foram particularmente estudadas e em algumas delas foram identificados alguns locus que conferem susceptibilidade para o aparecimento da doença levando a que estes cães possuam uma herança autossômica recessiva (Mitchell & Pearce, 2012; Frank et. al., 2013).

Em 14,9% dos cães foi possível encontrar outra endocrinopatia em simultâneo com o HpAC, tais como hipotireoidismo, diabetes mellitus insulino-dependente e hipoparatiroidismo (Pineda & Dooley, 2003; Klein & Peterson, 2010).

1.4.3 Quadro clínico

As manifestações clínicas apresentadas pelos cães que sofrem de HpAC são vagas, pouco específicas e atribuídas a vários sistemas de órgãos (Klein & Peterson, 2010). Além disso, a sintomatologia pode variar com o estadio e a forma da doença, ou seja, cães com HpAC secundário são normalmente mais velhos e a sintomatologia tende a ter uma duração mais longa, provavelmente devido à falta de reconhecimento por parte do clínico e cães com HpAC típico, têm sinais clínicos mais pronunciados que os que sofrem de HpAC atípico (Van Lanen & Sande, 2014).

Para um cão apresentar sinais clínicos é necessário que mais de 85%-90% da adrenal se encontre comprometida (Roberts, Boden & Ramsey, 2016).

1.4.3.1 Anamnese

A grande parte dos pacientes caninos com HpAC primário que se apresentam à consulta vêm com história de anorexia ou perda de apetite, depressão ou letargia, fraqueza muscular grave, tremores, perda de peso, poliúria e polidipsia e por vezes vômitos e diarreia.

1.4.3.2 Sintomatologia

Cães com síndrome de Addison padecem com frequência, de um conjunto de sintomas de carácter intermitente, ou seja há períodos em apresentam sinais de doença e

outros em que não demonstram qualquer sintomatologia. Estes períodos de exacerbação da doença que culminam por vezes em crises addisonianas, tendem a coincidir com situações de stress como viagens, mudanças na rotina ou idas ao veterinário (Greco, 2007; Klein & Peterson, 2010).

Os distúrbios gastrintestinais (GI) podem aparecer nestes pacientes e são normalmente responsivos a tratamentos de suporte e fluidoterapia. Os sintomas GI ocorrem graças à insuficiente quantidade de cortisol, que afecta a mucosa gástrica, a motilidade e a perfusão tecidual. Estas alterações aumentam a probabilidade de surgirem úlceras no estômago que normalmente originam sinais como vómito e diarreia. Também podem apresentar outros sinais como regurgitação por megaesófago, sinais neurológicos (quando a hiponatremia é severa) tais como convulsões, ataxia e colapso, hematótese, hematoquezia ou melena, no entanto estas alterações são menos frequentes (Silva et. al., 2011; Romão & Antunes, 2012; Van Lanen & Sande, 2014; Wakayama et. al., 2017).

1.4.3.3 Exame físico

Ao exame físico é possível encontrar cães com dor abdominal, condição corporal baixa e desidratados. Em casos de crises addisonianas, estes sinais podem tornar-se mais frequentes ou progredir para sinais clínicos mais graves, tais como choque hipovolémico, hipotermia, bradicardia intensa com pulso fraco, Tempo de Repleção Capilar (TRC) prolongado e depressão mental grave (Melián & Peterson, 1996; Romão & Antunes, 2012; Van Lanen & Sande, 2014).

1.4.4 Alterações laboratoriais

1.4.4.1 Ionograma

A Doença de Addison é caracterizada essencialmente pela presença de alterações electrolíticas como a hiponatremia, hipoclorémia e hipercalémia. Como a síntese de

aldosterona não é suficiente, ocorre perda de água e sódio (Na^+) e reabsorção de potássio (K^+) e hidrogénio (H^+), provocando alterações no ionograma e originando poliúria e polidipsia compensatória (Melián & Peterson, 1996).

Pode ainda existir hipercalcémia, que surge devido à hemoconcentração e à absorção de cálcio excessiva pelos ossos e intestino e acidose metabólica, o que vai exacerbar ainda mais a hipercalcémia. Isto acontece principalmente em crises agudas, em que as perdas extremas de água e sódio resultam na diminuição da perfusão renal e hipovolémia. Assim os rins não conseguem excretar em quantidades adequadas os produtos “tóxicos” como iões hidrogénio, originando assim uma acidose metabólica. Há também nestes casos aumento do metabolismo anaeróbico e acidose láctica (Morais & DiBartola, 2008).

Estes desequilíbrios electrolíticos, principalmente a hipercalcémia alteram o sistema de condução cardíaca, provocando alguns achados (Tabela 1).

Normalmente estas alterações apenas surgem quando a concentração de potássio é superior a 7 mmol/L, no entanto, uma vez que a hiponatrémia e acidémia aumentam a toxicidade cardíaca da hipercalcémia, os sinais podem aparecer mais cedo (Morais & DiBartola, 2008).

Tabela 1 - Alterações cardíacas em doentes com hipercalemia (Adaptado de Arnold, 2011)

Valores séricos (mmol/L)	Sinais clínicos
K 5,5 – 6,5	<ul style="list-style-type: none"> • Bradicardia • Encurtamento do intervalo QT • Onda T pontiaguda
K 6,5 – 7	<ul style="list-style-type: none"> • Prolongamento de QRS • Prolongamento do intervalo PR • Baixa amplitude da onda R • Depressão do segmento ST
K 7 – 8,5	<ul style="list-style-type: none"> • Baixa amplitude da onda P
K > 8,5	<ul style="list-style-type: none"> • Desvio do segmento ST • Onda P ausente • Ritmo sinoventricular
K > 10	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrilhação ventricular • Flutter ventricular • Complexos QRS bifásicos • Assistolia

1.4.4.2 Hemograma e Bioquímicas

Existem diversas alterações laboratoriais que podem estar presentes em cães com HpAC. Ao nível do hemograma é comum apresentarem ausência de leucograma de stress, caracterizado por neutrofilia, linfopenia, monocitose e eosinopenia. A maior parte dos cães apresenta também anemia normocrômica normocítica. Esta pode ser causada por hemorragias gastro-intestinais ou supressão da medula óssea que normalmente ocorre na presença de hipocortisolismo (Van Lanen & Sande, 2014).

Nas bioquímicas séricas, a alteração encontrada com mais frequência para além dos desequilíbrios electrolíticos é a azotémia (pré-renal) (Melián & Peterson, 1996).

Podem no entanto estar presentes outras alterações tais como: hipoglicémia, secundária à diminuição da gluconeogénese e que juntamente às alterações significativas na concentração de potássio origina a fraqueza generalizada característica, hipoproteinémia com hipoalbuminémia que pode ser devida a perdas por enteropatia ou por hemorragia GI,

hipocolesterolémia, causada pela diminuição da mobilização de ácidos gordos e pela má absorção lipídica gastrintestinal e aumento das enzimas hepáticas (GOT e GPT), que acontece por fraca perfusão tecidual e consequente hipoxia (Thompson, *et al.* 2007; Van Lanen & Sande, 2014).

1.4.4.3 Outras alterações

É possível ainda encontrar alterações na urianálise. É frequente em casos de HpAC a urina encontrar-se diluída e com densidade inferior a 1.020. A urina pouco concentrada é causada pela hiponatremia, consequência da deficiência em mineralocorticoides. A falta de sódio reduz o gradiente de concentração na medula renal e leva à perda de capacidade de concentrar urina (Ettinger & Feldman, 2010).

1.4.5 Diagnóstico

O diagnóstico do HpAC é baseado nos sinais clínicos apresentados pelo animal, nas alterações eletrolíticas que estão normalmente presentes e na confirmação com o teste de estimulação com ACTH (Melián & Peterson, 1996).

Existem, no entanto, vários exames complementares que permitem ao clínico identificar alterações que por vezes surgem em casos de HpAC.

O HpAC deve ser sempre considerado quando o rácio Na/K for inferior a 27 e deve ser uma forte suspeita sempre que for inferior a 20. Apesar de ser fundamental para o diagnóstico, esta diminuição do rácio não deve levar à exclusão de outros diagnósticos diferenciais, uma vez que existem outras doenças que podem causar hiponatremia e hipercalémia, tais como insuficiência renal e diabetes mellitus (Morais & DiBartola, 2008; Rijnberk & Kooistra, 2010).

1.4.5.1 Imagiologia

O exame ecográfico permite ao clínico reforçar a suspeita de HpAC. Neste exame é possível encontrar adrenais de tamanho mais reduzido que o normal, sendo sugestivo de atrofia adrenocortical (Adler, *et al.* 2007).

As radiografias também têm utilidade, uma vez que em alguns pacientes com HpAC se observa megaesófago, que apesar de ser um sinal pouco comum, quando associado a outros sinais clínicos, pode ajudar no diagnóstico da doença de Addison. As radiografias torácicas também mostram por vezes sinais de hipoperfusão como microcardia, estreitamento da veia cava e da artéria pulmonar. A diminuição do tamanho do coração, apesar de estar descrita em alguns pacientes com HpAC “natural”, é mais comum em animais com HpAC iatrogénico, secundário a adrenalectomia (Figura 1) (Melián & Peterson, 1996; Greco, 2007).

Alguns cães apresentam ainda microhepatia, visível através de radiografia abdominal (Melián *et al.*, 1999).



Figura1- Sinais de microcardia em radiografia de cão em crise Addisoniana (adaptado de Arnold, 2011)

Electrocardiograma (ECG): No ECG de cães com deficiência em mineralocorticoides é comum surgirem alterações como bradicardia, aumento da duração do complexo QRS, standstill atrial, aumento da amplitude da onda T, baixa amplitude da onda R, bloqueio cardíaco de 2º grau e fibrilhação atrial (Figura 2) (Melián & Peterson, 1996; Romão & Antunes, 2012).

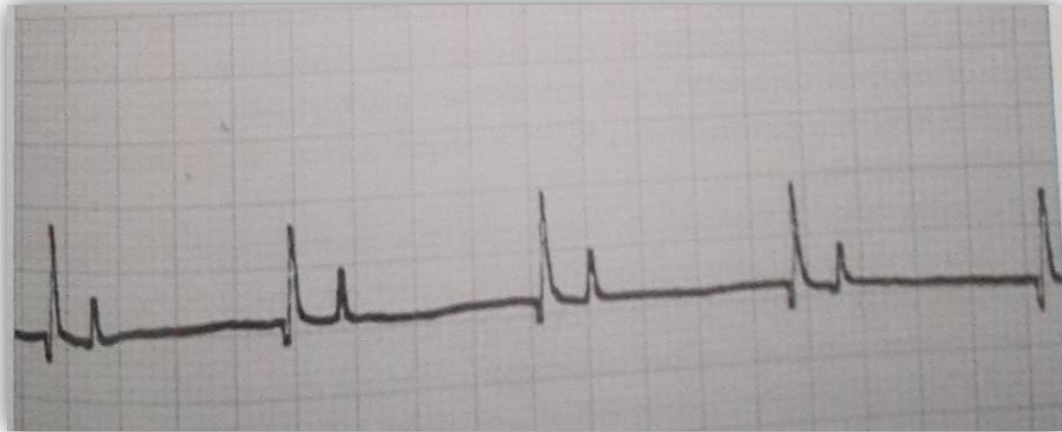


Figura 2- ECG de cão com HpAC (adaptado de Arnold, 2011)

1.4.5.2 Teste de estimulação de ACTH

Para o diagnóstico definitivo tanto do HpAC primário como do secundário é necessário que haja inadequadas reservas das hormonas adrenais, que é evidenciada através de baixas concentrações de cortisol basal no plasma ou que a resposta do cortisol à estimulação com ACTH exógena seja nula ou insuficiente. Este teste permite fazer a medição da quantidade de cortisol secretada pela zona fasciculada e reticular em resposta a um estímulo.

O teste inicia-se com a medição do cortisol numa amostra de plasma obtida antes de qualquer administração (Klein & Peterson, 2010).

Depois é realizada a administração intravenosa (IV) ou intramuscular (IM) de ACTH gel ou ACTH sintética.

No protocolo com Cortrosyn é administrado 5 μ g/Kg IV ou IM e é feita uma nova colheita de sangue para medição uma hora depois (Sieber-Ruckstuhl, 2015).

Em animais com crises addisonianas agudas e que estejam desidratados é aconselhada a administração IV uma vez que pode haver atraso na absorção IM.

Em animais saudáveis os valores de cortisol pré-ACTH são de 2-5 μ g/dL e os valores de cortisol pós-ACTH são de 5-17 μ g/dL. Estes valores podem diferir consoante o laboratório.

Uma concentração de cortisol plasmático pós-ACTH inferior a 2 μ g/dL confirma o diagnóstico de HpAC, ou seja não houve resposta da adrenal face à estimulação, enquanto

uma concentração de cortisol superior a 5µg/dL exclui o diagnóstico. Entre estes valores o diagnóstico é inconclusivo (Bovens et. al., 2014).

Este teste não permite diferenciar entre HpAC primário e secundário, uma vez que em ambos os casos a concentração de cortisol vai estar diminuída (Romão & Antunes, 2012).

1.4.5.3 Outros testes endócrinos

Uma vez que os fármacos para realizar o teste de estimulação com ACTH nem sempre estão disponíveis, há literatura que afirma que pode ser útil a medição do cortisol basal plasmático. Este teste tem uma sensibilidade de 100%, permitindo a deteção de todos os casos de HpAC. No entanto a especificidade deste teste é baixa, havendo assim alguns falsos positivos. Isto acontece porque o cortisol não é secretado continuamente e em determinados momentos a concentração pode descer a um valor inferior ao limite basal sem que isso signifique que o animal sofra de HpAC. Recomenda-se que se descarte HpAC em cães com valores de cortisol basal superiores ou iguais a 2µg/dl e que se realize o teste de confirmação de estimulação de ACTH quando o cortisol basal for inferior a 2µg/dl.

Assim este método é ideal para ser usado como triagem para descartar casos de HpAC, mas não pode ser usado para fazer um diagnóstico definitivo (Bovens et. al., 2014)

De modo a se poder diagnosticar o tipo de HpAC é necessário mediar as concentrações de ACTH endógenas. No HpAC primário a ACTH encontra-se elevada (superior a 100 pg/mL), enquanto no secundário se encontra baixa (inferior a 20 pg/mL), pois como já foi explicado anteriormente, este tipo de HpAC é devido a uma deficiência na secreção de ACTH secretada pela hipófise (Greco, 2007; Rijnberk & Kooistra, 2010; Romão & Antunes, 2012).

A medição da aldosterona plasmática endógena poderia ser uma opção para fazer a distinção, no entanto é pouco realizada, já que os testes existentes não são muito fidedignos. Além disso pode ser afectada por diversos factores, como a quantidade de sal na dieta ou em fêmeas, se o estado reprodutivo é alterado ou inalterado (Javadi et. al., 2006; Baumstark et. al., 2014).

1.4.6 Tratamento

1.4.6.1 Crises addisonianas

A manifestação mais evidente de uma crise adrenal aguda é o choque hipovolémico que pode colocar em risco a vida do paciente, por isso o tratamento passa por eliminar os factores que possam levar o animal ao choque (Morais & DiBartola, 2008).

Nestes casos, é fundamental fornecer fluidos IV o mais rapidamente possível porque além de restaurar o volume intravascular, estabiliza a perfusão tecidual, melhora a perfusão renal, diminui o potássio por diluição e promove a sua excreção renal. A fluidoterapia de eleição é realizada com uma solução salina (NaCl 0,9%), a uma taxa de 20-40 ml/kg/h nas primeiras 24h e depois reduzir para uma taxa não superior a 5ml/kg/h. Em pacientes que se encontrem em choque pode-se administrar um *bolus* de 1/4 a 1/3 da dose de fluídos durante dez minutos. Se o animal continuar instável deve-se repetir os *bolus* até este estabilizar. É fundamental ir-se avaliando o grau de desidratação (Mooney & Peterson, 2004; Moraes & DiBartola, 2008; Dechra, 2016).

A hipercalémia na maioria dos casos não é necessária tratar, uma vez que responde bem à fluidoterapia. No entanto, em casos graves, a hipercalémia pode ser corrigida através da administração de glucose (0,5-1 ml/kg de dextrose 50% diluída) pois a dextrose estimula a insulina endógena, que leva à diminuição do potássio sérico em uma hora, ou glucose combinada com insulina (0,03-0,06 unidades/Kg de insulina e 4 mL de dextrose 50% por cada unidade de insulina de modo a evitar que ocorra hipoglicémia iatrogénica). É preciso ter cuidado, uma vez que há muitos cães com hipoadrenocorticismos que se encontram hipoglicémicos. Nestes casos só se deve fazer a correção da hipercalémia com dextrose (Greco, 2007; Moraes & DiBartola, 2008).

Há fontes bibliográficas que falam ainda na utilização de gluconato de cálcio (0,4-1 mg/Kg) para diminuir os valores de potássio e noutras está descrito o uso de bicarbonato de sódio (1-2 mEq/Kg), no entanto não costuma ser necessária a sua utilização (Morais & DiBartola, 2008; Dechra, 2016).

É importante monitorizar a glicémia a cada seis horas em casos mais severos, quando os valores de potássio são superiores a 8mmol/L ou a cada 24h em casos não tão graves (Morais & DiBartola, 2008; Dechra, 2016).

A hiponatrémia, alteração comum desta doença, por norma também responde à fluidoterapia, não sendo necessário proceder-se ao seu tratamento. Em casos graves, é

importante corrigir o sódio lentamente (0,5-1 nmol/h), uma vez que alterações drásticas nas concentrações de sódio levam à destruição das bainhas de mielina, provocando edema cerebral. Assim, quando a gravidade é maior pode-se iniciar a fluidoterapia com NaCl 0,45% (Dechra, 2016).

Tal como o potássio, o sódio sérico deve ser monitorizado a cada seis horas em casos graves e a cada 24 horas nos restantes casos.

O tratamento para estas crises agudas não é fácil uma vez que se quer corrigir a volémia rapidamente, sem que a concentração de sódio se corrija muito rápido (Mooney & Peterson, 2004).

Em doentes que apresentem hemorragias gastrintestinais e anemia grave, deve ser ponderada uma transfusão sanguínea se a anemia não responder à fluidoterapia e se o hematócrito continuar baixo (Van Lanen & Sande, 2014) (Morais & DiBartola, 2008).

É conveniente que estes animais estejam algaliados para que seja possível monitorizar a produção de urina. Se após a fluidoterapia inicial o animal estiver anúrico ou oligúrico deve-se administrar dopamina (Arnold, 2011).

Os sinais cardíacos, como a bradicardia, são causados pelo excesso de potássio, portanto o importante é tratar a hipercalemia. Só em casos mais graves (K^+ superior a 8mEq/L) é que será necessária a administração de gluconato de cálcio de modo a antagonizar os efeitos cardiotóxicos, pois este tem um mecanismo de acção mais rápido que o da glucose. Durante este processo é essencial controlar com ECG. A maior parte dos casos descritos de fibrilação atrial melhoraram após se melhorar a volémia e a perfusão miocárdica e após o tratamento com digoxina (Riesen & Lombard, 2006; Morais & DiBartola, 2008).

A acidose também responde bem à fluidoterapia e são poucos os casos descritos que necessitaram da administração de bicarbonato de sódio. Existem no entanto, algumas fontes que aconselham a administração de soluções com bicarbonato em acidoses grave (bicarbonato plasmático inferior a 12mEq/L) (Arnold, 2011; Morais & DiBartola, 2008).

No trato GI pode haver translocação de toxinas/bactérias devido à isquémia e portanto deve-se administrar protectores gástricos e antibióticos de largo espectro de modo a prevenir a ocorrência de septicémia (Arnold, 2011).

Deve ser realizada terapia com glucocorticoides assim que possível. O fosfato sódico de dexametasona a uma dose de 0,5-4 mg/kg, é o mais indicado para ser usado inicialmente, pois apresenta diversas vantagens tais como rápida acção, pode ser administrado por via intravenosa e pode ser utilizada antes ou depois do diagnóstico definitivo, uma vez que não

interfere com o resultado do teste de estimulação com ACTH. Além disso tem um papel importante na regularização da pressão sanguínea e do volume intravascular e ainda protege da desmielinização que pode ocorrer na hiponatremia. Também podem ser usados outros glucocorticoides como o succinato sódico de prednisolona (4-20 mg/kg) ou o succinato sódico de hidrocortisona (0,5-0,625 mg/Kg/h IV em infusão contínua). Este último também apresenta algumas vantagens, pois tem acção glucocorticoide e mineralocorticoide, podendo ser utilizada a curto prazo, até estabilizar o doente (Greco, 2007; Morais & DiBartola, 2008; Romão & Antunes, 2012; Gunn, Shiel & Mooney, 2016).

1.4.6.2 Manutenção

Passado o período crítico, após a estabilização do doente ao nível de hidratação e da função GI, é possível iniciar a terapia por via oral e é necessário ajustar as doses. Para o tratamento de manutenção com dexametasona a dose deve ser 0,05-0,1 mg/Kg duas vezes por dia (BID, da locução latina “*bis in die*”) ou três vezes por dia (TID, da locução latina “*ter in die*”) e no caso da prednisona por via oral deverá ser 0,1-0,22 mg/Kg uma vez ao dia (SID, da locução latina “*semel in die*”) (Silva et. al., 2012; Mooney & Peterson, 2004).

Nos casos de HpAC primário é também necessário adicionar um mineralocorticoide à terapia. O mais comumente utilizado é o acetato de fludrocortisona, que tem acção mineralocorticoide e alguma acção glucocorticoide, como já foi referido anteriormente e deve ser administrado na dose de 0,01-0,02 mg/Kg SID ou BID. A maior parte dos animais se mantidos saudáveis e longe de situações stressantes podem necessitar de doses baixas de prednisona ou nem precisar de todo, sendo suficiente a acção glucocorticoide fornecida pela fludrocortisona (Silva et. al., 2012; Mooney & Peterson, 2004).

Até que as concentrações de corticoides e os eletrólitos estejam regulados deverá aumentar-se diariamente 0,05-0,1 mg da dose de acetato de fludrocortisona. É necessário monitorizar os animais Addisonianos a cada três semanas até acertar a dose e o intervalo de administração da medicação (Greco, 2007; Romão & Antunes, 2012).

A outra opção recai na utilização de pivalato de desoxicorticosterona (Zycortal) na dose de 2,2 mg/Kg, SC (subcutâneo) a cada 21 dias. O animal deve ser avaliado 10 dias e 25 dias após a primeira administração, através da medição do rácio Na/K. As restantes doses de pivalato de desoxicorticosterona devem ser ajustadas consoante o rácio Na/K obtido e segundo as guidelines da tabela 2. Uma vez que este medicamento apenas tem acção

mineralocorticoide, em cães com deficiência glucocorticoide e mineralocorticoide deve ser combinado com prednisona ou prednisolona na dose inicial de 0,2 - 0,4mg/Kg/dia (Dechra, 2015).

Tabela 2 Administração da 2ª Dose de pivalato de desoxicorticosterona

Rácio Na/K no dia 10	Dose de Zycortal a administrar no dia 25
>34	Diminuir para 2.0 mg/Kg
>32-34	Diminuir para 2.1 mg/Kg
27-32	Manter dose de 2.2 mg/Kg
24-<27	Aumentar para 2.3 mg/Kg
<24	Aumentar para 2.4 mg/Kg

Esta terapêutica de reposição terá de ser realizada durante toda a vida do animal.

Em situações que possam ser stressantes e que possam levar ao descontrolo da doença como é o caso de cirurgias, deve-se suplementar com outro corticosteroide durante todo esse período (Greco, 2007).

É essencial ir controlando os valores eletrolíticos de modo a controlar a eficácia da terapia glucocorticoide e para saber se a dosagem continua a ser adequada ao longo do tempo. É importante ter em atenção se o doente apresenta sinais de hipercortisolémia como polifagia, poliúria ou polidipsia, que nos indicam que poderá haver uma sobredosagem (Mooney & Peterson, 2004).

1.4.7 Prognóstico

O HpAC é uma doença com excelente prognóstico em cães que façam o tratamento de reposição de glucocorticoides e/ou mineralocorticoides adequado e que não presenciem situações stressantes no seu dia-a-dia. É esperado que estes animais tenham qualidade de vida e vivam uma vida normal, tal como um animal que não tenha a doença (Mooney & Peterson, 2004) (Greco, 2007).

Doentes em crises agudas de HpAC primário normalmente recuperam rapidamente após se iniciar o tratamento. A maioria dos cães começa a comer no dia seguinte, permitindo assim o início do tratamento por via oral (Rijnberk & Kooistra, 2010).

O tempo médio necessário para a estabilização da doença e ausência de sinais clínicos, é de três meses, no entanto há factores que podem encurtar esse tempo. Animais que juntamente com a fludrocortisona recebem um glucocorticoide e animais em que a dose final de fludrocortisona é baixa (menor que 0,02 mg/kg/dia) estabilizam mais rapidamente do que os que recebem apenas fludrocortisona e em doses mais elevadas (Roberts *et al.*, 2016).

1.4.8 Informação ao tutor

Os tutores de animais com HpAC devem ter conhecimento de que a terapêutica terá de ser realizada durante toda a vida do animal e que é fundamental que o tratamento seja contínuo, sem interrupções de modo a evitar que o animal tenha uma crise aguda.

É também importante informar de que o animal deve ser avaliado pelo médico veterinário frequentemente para que se possa fazer os devidos ajustes na dose da medicação (Mooney & Peterson, 2004).

Perante o estado da arte, acima descrito, foram propostos, para o presente estudo, os seguintes objectivos primários:

- Analisar as alterações electrolíticas presentes no momento do diagnóstico em cães com HpAC;
- Analisar a evolução dos valores electrolíticos ao longo do tratamento em cães com HpAC primário típico.

Os objectivos secundários foram:

- Verificar se existe uma associação entre determinadas características intrínsecas como a idade, o género ou a raça e o aparecimento da doença;
- Comparar as análises laboratoriais de cães diagnosticados com a Doença de Addison com as descritas noutros casos já existentes.

2 Material e Métodos

2.1 Recolha de dados

Na presente dissertação é apresentado um estudo retrospectivo, em que foram usados como amostra dez cães diagnosticados com hipoadrenocorticismos primário.

A recolha da amostra foi realizada entre 2008 e 2016, mediante a consulta das respectivas fichas clínicas em três centros de atendimento médico veterinário (CAMV) responsáveis pelo seguimento dos casos: o Hospital Referência Veterinária Montenegro (HRVM), o Hospital Veterinário das Laranjeiras (HVL) e o Hospital Veterinário do Arco do Cego (HVAC).

Os casos aqui apresentados datam de 2008 a 2016 no HRVM, de 2015 a 2016 no HVL e de 2016 no HVAC.

Os programas informáticos utilizados na consulta destes dados foram o WinVet no HRVM, o QVet no HVL e o MarVet no HVAC.

2.2 Critérios de inclusão da amostra

Foram incluídos na amostra os casos clínicos diagnosticados com HpAC primário mediante os critérios a seguir descritos.

Foram considerados positivos para esta doença e incluídos na amostra a estudar, todos os cães com valores de cortisol pré e pós estimulação com ACTH inferiores a 2 µg/dL e rácios de Na/K inferiores a 27 no momento do diagnóstico (estes valores de cortisol foram obtidos em diferentes laboratórios externos, através do método de quimioluminescência directa).

Foram excluídos deste estudo cães com fichas clínicas com informações incompletas, ou seja, casos em que não houveram medições seriadas de ionograma, cães em que o teste não confirmou a doença e casos de HpAC secundário.

2.3 Análises Laboratoriais

Todos os ionogramas realizados incluíram a medição de três pãrametros: sódio, potássio e cloro e o cálculo do rácio Na/K.

Para a realização deste estudo, foram feitas a cada cão, quatro medições de cada electrólito, (sódio, potássio e cloro) em quatro momentos distintos. A primeira medição (tempo T1), foi feita no momento em que foi confirmada a suspeita de HpAC, antes da instituição da terapêutica. A segunda medição (tempo T2) foi realizada durante as primeiras 72h após a implementação da medicação, enquanto o animal se mantinha internado. A terceira medição (tempo T3), realizou-se após a alta do animal, em média uma semana após o diagnóstico. A última medição (tempo T4), foi realizada, em média, um mês após o diagnóstico da Doença de Addison.

2.4 Caracterização dos casos clínicos

Dos dez cães incluídos neste estudo todos foram diagnosticados durante crises Addisonianas e todos estiveram internados. O tempo de internamento foi variável, pois dois cães estiveram internados durante dois dias, quatro cães mantiveram-se internados três dias, dois cães durante quatro dias e os outros dois foram internados durante cinco dias. Embora o tratamento tenha variado consoante as necessidades de cada doente, em todos foi instituída fluidoterapia e medicação injectável: um corticosteroide e protector gástrico. Em alguns casos foi, também, necessária a administração de antiemético, correção da hipoglicemia e a administração de outros fármacos, de modo a estabilizar o animal.

Todos os cães tiveram alta com fludrocortisona e com um glucocorticoide (prednisolona ou metilprednisolona) por via oral, excepto um dos casos em que o tratamento após a alta foi feito apenas com fludrocortisona.

Em quatro casos foi necessária fazer correcção da hipoglicémia com *bolus* de dextrose ou glicose, em dois caos foi necessária a administração de atropina, de maneira a corrigir a bradicardia e num dos casos teve de se administrar bicarbonato de sódio.

2.5 Análise Estatística

Os dados dos dez cães que foram obtidos nos CAMV foram inseridos no software Microsoft Excel 2017® e, posteriormente, analisados através do programa informático IBM SPSS Statistics 22.0.

Inicialmente, foi realizada uma análise estatística descritiva baseada em medidas de tendência central. Para a análise estatística inferencial, foi realizada uma análise de medidas repetidas para comparação das médias dos electrólitos nos quatro momentos de avaliação. Para tal foi confirmada a normalidade dos dados (através do teste de Shapiro-Wilk) bem como a sua esfericidade (através do teste de Mauchly's). Foi considerado um nível de significância de 95% ($p=0,05$).

3 Resultados

Foram incluídos na amostra dez cães, dos quais 70% (7/10) eram fêmeas e 30% (3/10) eram machos (Gráfico 2).

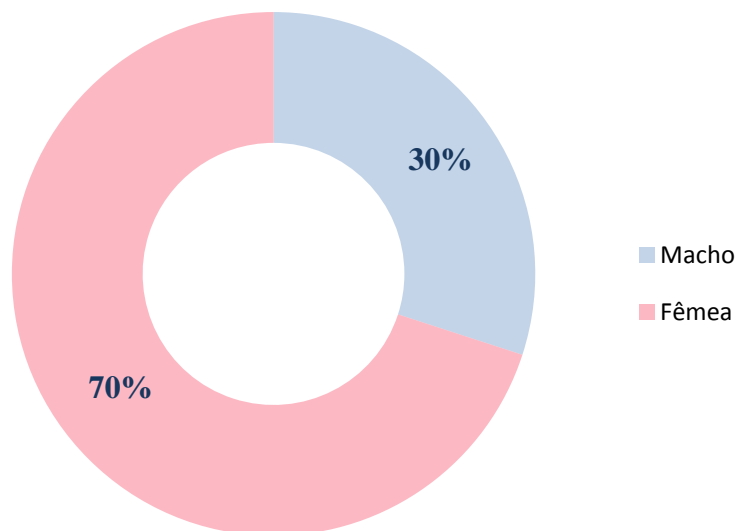


Gráfico 2- Caracterização da amostra em estudo relativamente ao género.

Os cães sem raça definida, representaram 40% da amostra (4/10). A raça Labrador foi a segunda mais comum, representando 20% da amostra (2/10). Existem ainda 40% (4/10) de animais pertencentes a outras raças como Boxer, Setter Irlandês, Caniche e Braco Alemão (Gráfico 3).

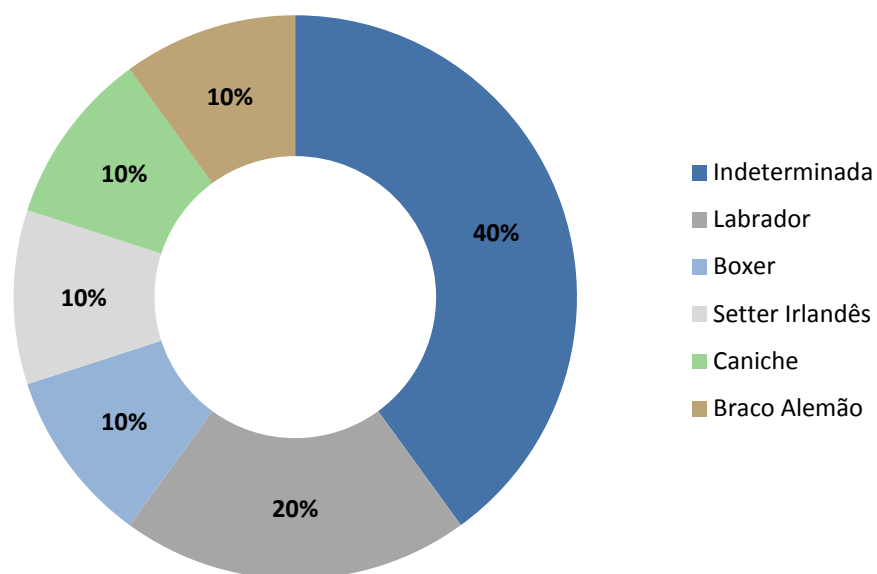


Gráfico 3- Caracterização da amostra em estudo em relação à raça.

Como é possível observar no gráfico 4, à data do diagnóstico com HpAC, 60% (6/10) da população deste estudo tinha entre dois e seis anos de idade, enquanto os restantes 40% (4/10) tinham mais de sete anos de idade. Esta doença não foi diagnosticada em animais com idade inferior a dois anos.

Os animais deste estudo tinham idades compreendidas entre os 2 e os 13 anos de idade, sendo a sua média de idades de 6,2.

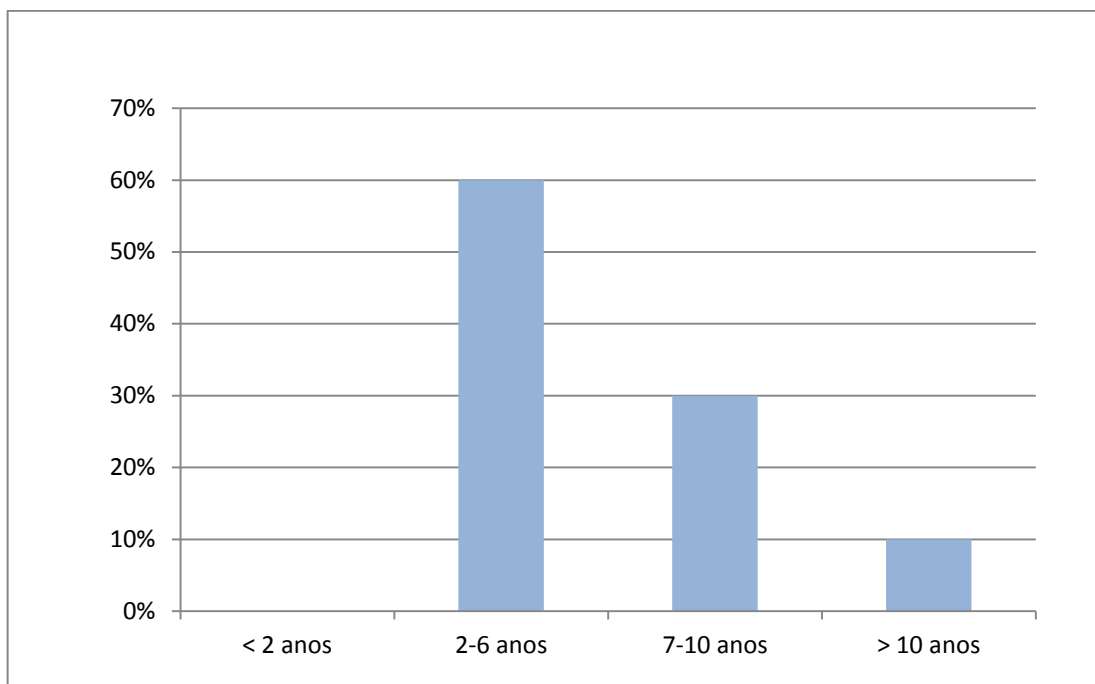


Gráfico 4 - Caracterização da amostra tendo em conta a idade de diagnóstico da doença de Addison.

No que respeita aos rácios Na/K, todos os dez cães envolvidos no presente estudo apresentaram valores baixos, conforme exposto na tabela 3.

Tabela 3 - Valor do Rácio Na/K no momento do diagnóstico

Rácio Na/K	Nº de cães	Porcentagem
<15	2	20%
15-20	6	60%
>20	2	20%

Dos dez cães diagnosticados com HpAC, todos demonstraram anorexia e prostração, quando deram entrada no CAMV. Além destes, os sinais mais frequentes foram fraqueza generalizada, vômitos e diarreia. Alguns apresentaram, ainda, outros sinais como tremores, bradicardia, pulso fraco, TRC alterado e poliúria/polidipsia.

Na tabela 4 e 5 é possível ver as análises laboratoriais dos cães em estudo bem como a percentagem de cães com valores alterados e os valores de referência para cada parâmetro.

Para além das análises apresentadas, foram realizados leucogramas em quatro cães e foram medidas as concentrações de cálcio em três cães apresentando, dois deles, hipercalcémia. Em outros dois casos foi, também, realizada uma urianálise tipo II aquando do momento do diagnóstico. Em ambos os casos a densidade urinária encontrava-se baixa.

Tabela 4 - Análises electrolíticas obtidas no momento do diagnóstico.

		Sódio	Potássio	Cloro	Rácio Na/K
Nº de cães		10	10	10	10
Valores de referência		138-162 mmol/L	3,5-5,8 mmol/L	105-120 mmol/L	>27
Intervalo de resultados		[119 a 140] mmol/L	[5,2 a 9,6] mmol/L	[96 a 115] mmol/L	[14,5-25]
Nº de cães com valores alterados	Aumentados	0	9 (90%)	0	0
	Diminuídos	8 (80%)	0	80 (80%)	10 (100%)
Média		131,10 mmol/L	7,49 mmol/L	101,80 mmol/L	17,9
Desvio padrão		7,06 mmol/L	1,20 mmol/L	6,44 mmol/L	3,45
Mediana		131,00 mmol/L	7,55 mmol/L	103,00 mmol/L	17,35

Tabela 5 - Análises hematológicas da população em estudo

		Hematócrito	Creatinina	Ureia	PT	Glucose	GPT	FA
Nº de cães		10	10	9	8	10	9	9
Valores de referência		37-55%	0,6-1,5 mg/dl	15,0-68,5 mg/dl	5-7 g/dl	60-120 mg/dl	9-90 U/L	<120 U/L
Intervalo de resultados		[27-67]%	[0,9-13,4] mg/dL	[29,2- 146] mg/dL	[4,6-8,5] g/dL	[29-129] mg/dL	[46- >1000] U/L	[35-366] U/L
Nº de cães com valores alterados	Aumentados	4 (40%)	7 (70%)	4 (44%)	2 (25%)	1 (10%)	3 (33%)	4 (44%)
	Diminuídos	1 (10%)	0	0	2 (25%)	3 (30%)	0	0
Média		51,2%	3,3 mg/dL	71,6 mg/dL	6,3 g/dL	79,1 mg/dl	210 U/L	161 U/L
Desvio padrão		13,09%	3,85 mg/dl	45,64 mg/dL	1,37 g/dL	31,29 mg/dL	313,62 mg/dL	120,76 U/L
Mediana		53,5%	1,85 mg/dL	44,1 mg/dL	6,1 g/dL	77 mg/dL	58 mg/dL	120 U/L

Legenda – PT – Proteínas Totais; FA – Fosfatase Alcalina; GPT – Transaminase glutâmico pirúvica

Foi detectada uma diferença estatisticamente significativa nos valores médios do sódio ao longo do acompanhamento dos casos ($F(2,378, 21.404) = 4,012, p = 0,027$).

A evolução média dos valores do sódio não é estatisticamente significativa entre a avaliação inicial (tempo T1) e os tempos T2 e T3. Contudo, comparando o tempo inicial (T1) com o tempo T4, essa diferença é significativa (10,60 mmol/L, $p = 0,031$).

Entre os tempos T2 e T4 a evolução foi tendencialmente significativa (7,9 mmol/L, $p=0,08$).

O valor médio do sódio, no momento do diagnóstico (T1), foi de 131,1 mmol/L, enquanto que, após mais de um mês de tratamento, no momento de avaliação T4, a média subiu para 141,7 mmol/L (gráfico 5).

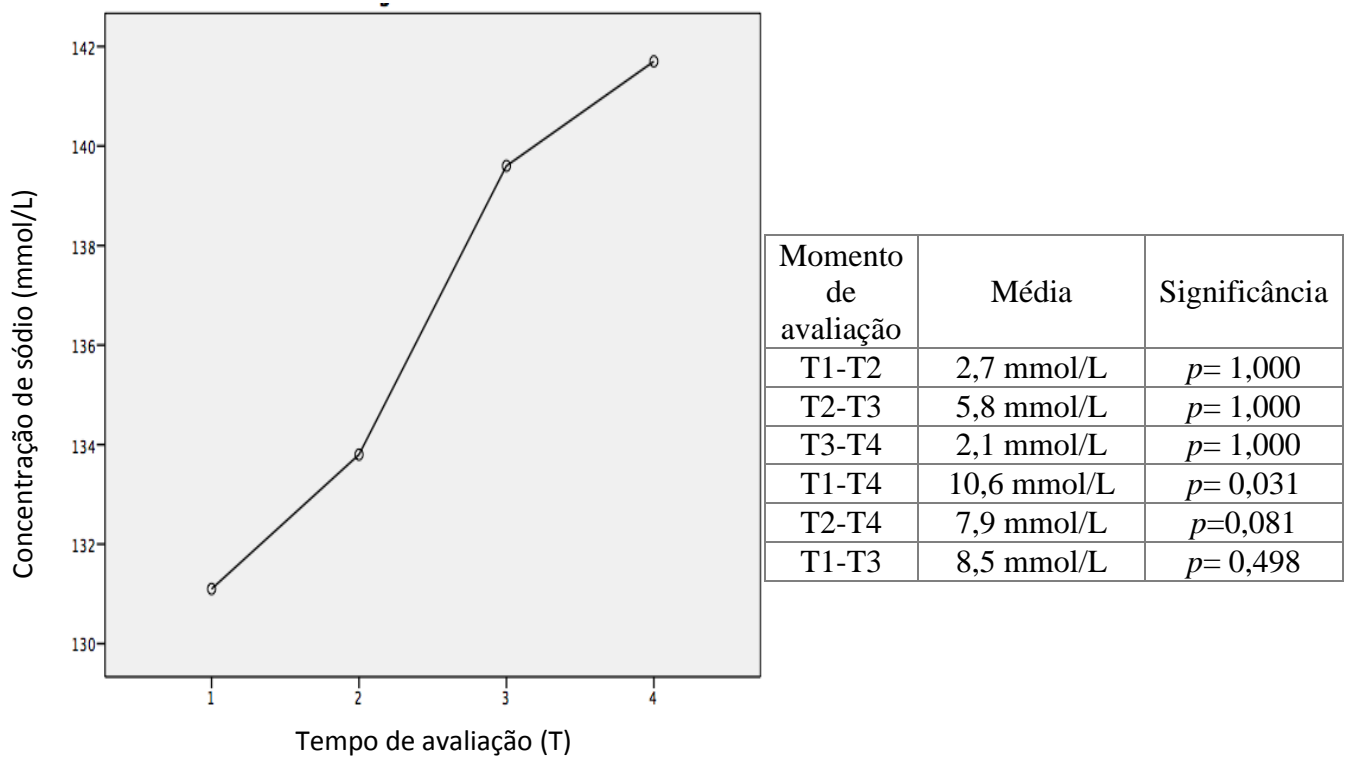
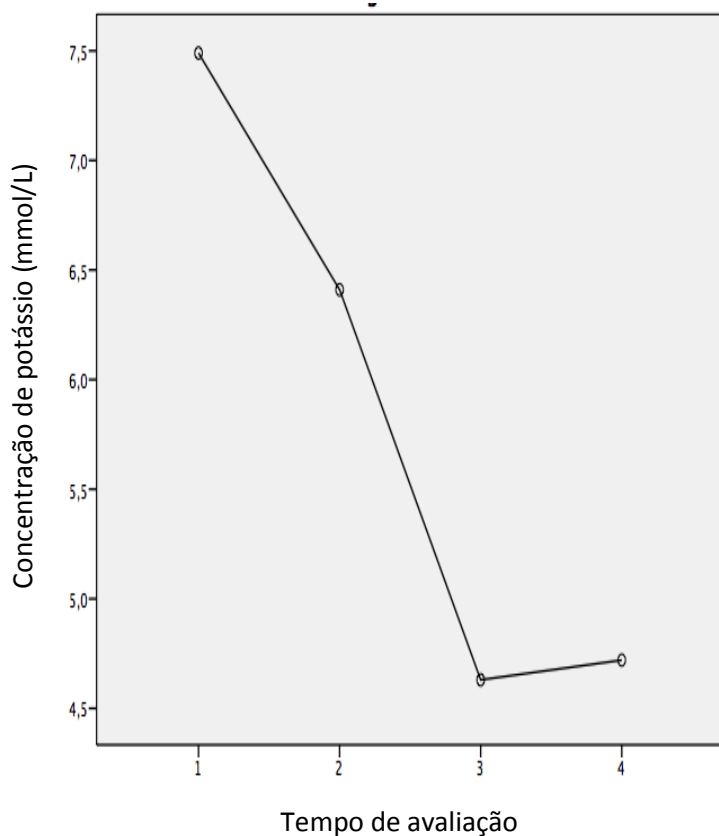


Gráfico 5 - Evolução das concentrações de sódio ao longo do tempo.

A média inicial do potássio ao diagnóstico foi 7,5 mmol/L e durante o tempo T4, foi 4,7 mmol/L (gráfico 6).

Em relação aos valores de potássio medidos ao longo do tempo de tratamento, detectou-se uma evolução estatística significativa. ($F(1.789, 16.104) = 14.582, p = 0,001$).

Ao comparar os valores do potássio no tempo T1 e no tempo T2, as diferenças não são significativas. No entanto, as alterações presentes entre o tempo T1 e os tempos T3 e T4 são significativas (2,86 mmol/L, $p=0,004$) e (2,77 mmol/L, $p=0,001$), respectivamente.



Momento de avaliação	Média	Significância
T1-T2	1,08 mmol/L	$p= 1,000$
T2-T3	1,78 mmol/L	$p= 0,013$
T3-T4	0,09 mmol/L	$p= 1,000$
T1-T4	2,77 mmol/L	$p=0,001$
T2-T4	1,69 mmol/L	$p=0,053$
T1-T3	2,86 mmol/L	$p=0,004$

Gráfico 6 - Evolução das concentrações de potássio, avaliadas em quatro momentos distintos

No momento em que se realizou o diagnóstico de HpAC (T1), a concentração média de cloro foi 101,8 mmol/L e, um mês depois, no tempo T4, foi 105,7 mmol/L (gráfico 7).

Apesar da evolução positiva dos valores de cloro ao longo dos quatro momentos de avaliação, essa evolução não foi estatisticamente significativa ($F(1.381, 12.430) = 1.499, p = 0,254$).

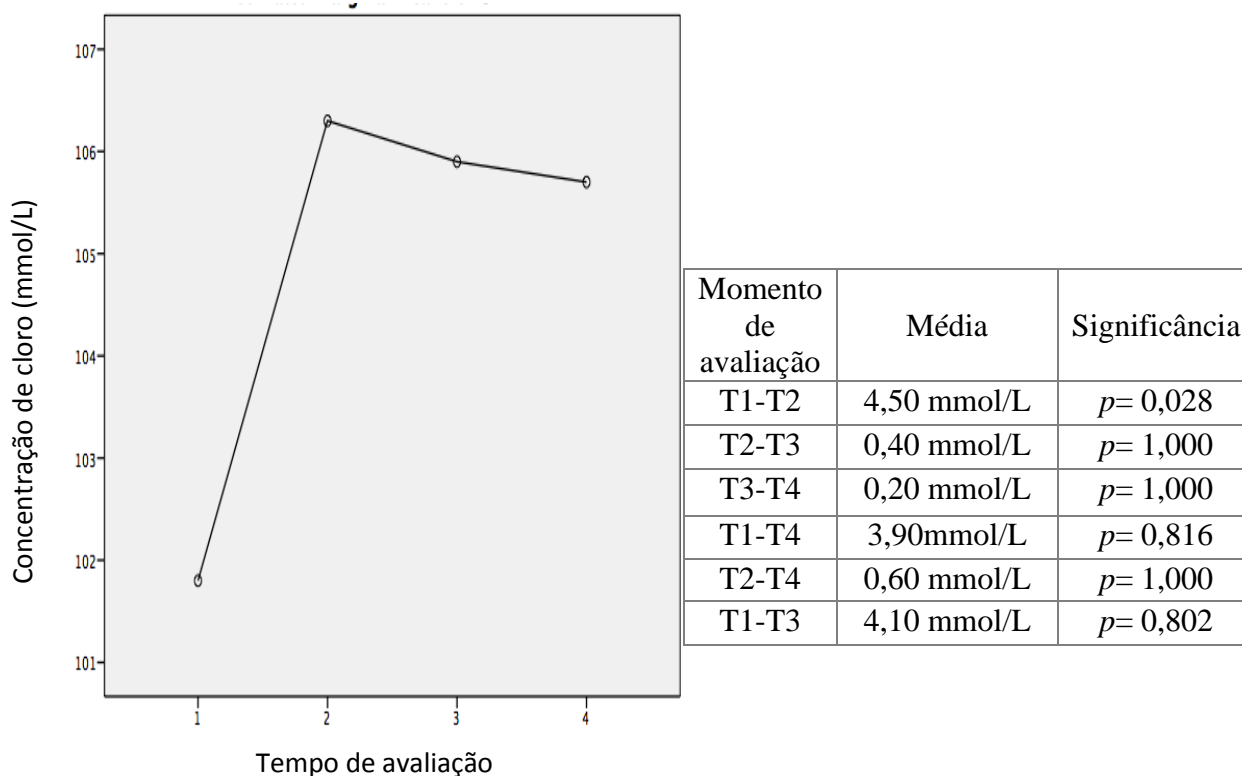


Gráfico 7 - Evolução das concentrações de cloro nos 30 dias após o diagnóstico.

Tal como verificado no sódio e no potássio, foi detectada uma diferença significativa nos valores médios do rácio Na/K ao longo do tempo ($F(2.367, 21.300) = 18,442$, $p=0,001$). Entre o tempo T1 e o tempo T2 a evolução verificada não é significativa, no entanto entre o tempo T1 e os tempos T3 e T4 verificou-se uma evolução significativa (13.51, $p=0,007$) e (13.08, $p=0,001$) respectivamente.

A média inicial do rácio Na/K, medida nos dez cães, foi 17,99. No tempo T4 a média subiu para 31,07 (gráfico 8).

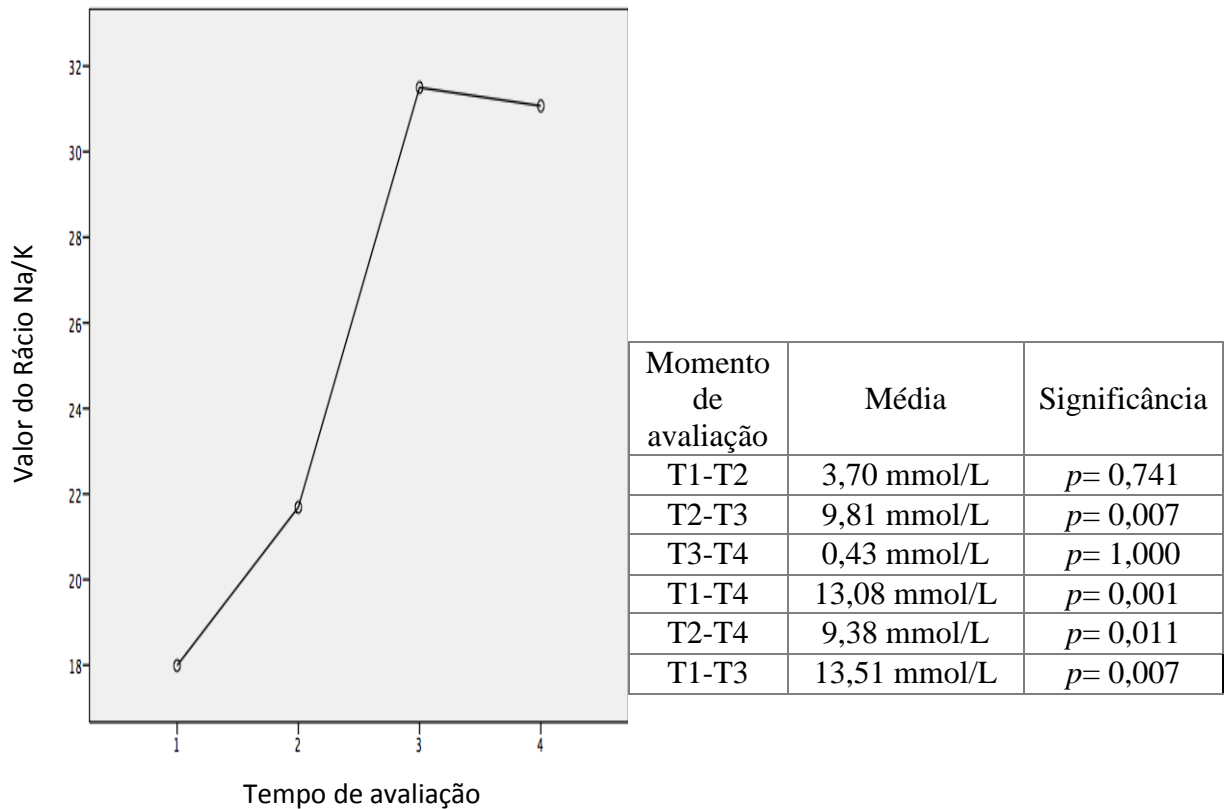


Gráfico 8 - Evolução do Rácio Na/K ao longo dos 4 tempos de avaliação.

Os cães que apresentavam um rácio Na/K muito baixo, inferior a 15, aumentaram o valor em 100% com 30 dias de tratamento. Nos que tinham um rácio entre 15 e 20 houve, em média, um aumento de 72%, enquanto os que apresentavam um valor de rácio superior a 20 apenas aumentaram em média 56% (gráfico 9).

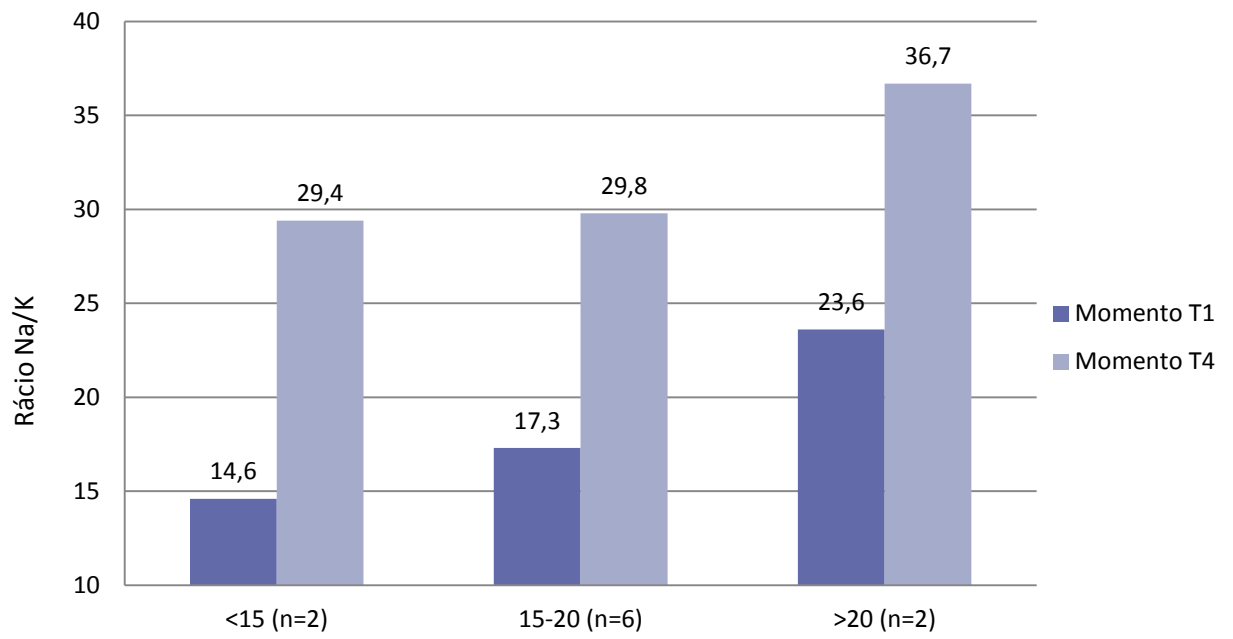


Gráfico 9 - Valores do Rácio Na/K nos momentos T1 e T4

4 Discussão de Resultados

A amostra do presente estudo era constituída por dez cães que apresentavam hipoadrenocorticismo primário típico. Segundo a literatura consultada, a prevalência da Doença de Addison é mais comum em fêmeas do que em machos (Melián & Peterson, 1996). Os resultados do presente trabalho coincidem com o descrito por outros autores, uma vez que 70% da amostra era do género feminino.

Relativamente às raças, não foi observada nenhuma tendência evidente, uma vez que quatro cães não tinham raça definida e os restantes pertenciam a outras raças. O resultado obtido neste estudo em nada se assemelha ao obtido noutros estudos, que afirmam serem as raças como o Cão de Água Português e o Caniche as raças mais predispostas. (Rijnberk & Kooistra, 2010). Esta disparidade de resultados pode estar relacionada com o facto de, nos CAMV onde foram recolhidas os casos do estudo, serem atendidos mais cães sem raça definida e menos animais das raças descritas como sendo as mais predispostas. Outro motivo que pode ter influenciado o resultado, é o facto de amostra ser pequena, de apenas dez casos, o que limita a inferência de conclusões que sejam totalmente fidedignas.

Diversas fontes referem que, apesar de poder diagnosticado em qualquer idade, o aparecimento de HpAC é mais comum entre os dois e os seis anos (Kelch, 1996; Boag & Catchpole, 2014). Essa foi também a idade média da amostra do presente estudo, em que 60% dos cães tinham idades compreendidas nesse intervalo.

A anemia é um achado hematológico recorrente no HpAC (Van Lanen & Sande, 2014). Dos dez cães, apenas um possuía hematócrito diminuído. Na maioria dos casos foi efectuado apenas micro-hematócrito em vez de hemograma completo, que era essencial para a confirmação e caracterização da anemia. Para além disso, no HpAC é comum a ocorrência de hipovolémia e desidratação, o que pode levar a hemoconcentração que mascara a anemia (Feldman & Peterson, 1984). Este erro poderia ser minimizado através da avaliação de parâmetros clínicos e laboratoriais, como a ureia, albumina e densidade urinária que nos permite avaliar o grau de desidratação; no entanto estes parâmetros não foram medidos em todos os casos.

Ao nível das análises bioquímicas, a maioria dos cães em estudo, tal como os casos descritos na literatura, apresentavam azotemia e alteração dos valores das enzimas hepáticas,

o que era expectável devido à má perfusão e hipoxia que caracteriza, normalmente, esta doença (Van Lanen & Sande, 2014).

Apenas quatro cães apresentaram alterações quantitativas ao nível da glicose ou das proteínas totais séricas, apesar de estas alterações estarem descritas como sendo comuns (Thompson, *et al.* 2007; Van Lanen & Sande, 2014). Mais uma vez, esta diferença de resultados pode dever-se ao diminuído número de casos envolvidos no presente estudo.

O resultado da análise dos electrólitos coincide com os descritos pela literatura da especialidade, pois a maioria dos cães com HpAC apresentava hiponatremia, hipercalémia e hipoclorémia. No entanto a percentagem de cães com hipercalémia foi superior neste estudo relativamente a outros (Gunn, 2016).

O rácio Na/K encontrado na presente amostra mostrou ser uma análise efectiva para fundamentar a suspeita de HpAC, uma vez que a média foi de 17,9 (para um valor de referência de 27). Este resultado era o esperado uma vez que, tal como descrito anteriormente, a deficiência em mineralocorticoides que caracteriza esta doença, é exibida pela desregulação da homeostasia do sódio e potássio. A média do rácio Na/K no momento T1 é ligeiramente inferior à média obtida por outros estudos. Estes valores podem ser explicados pelo facto de todos os cães terem sido diagnosticados durante crises Addisonianas, quando os desequilíbrios electrolíticos são mais marcados (Hughes, 2007; Adler, 2017).

Na monitorização dos valores dos electrólitos nos quatro momentos estipulados pelo estudo verificou-se uma normalização progressiva dos valores de sódio. Estes valores apresentaram em média, uma subida de 10,6 mmol/L após um mês de tratamento. Dos oito cães que apresentaram ao diagnóstico (T1), um valor inferior ao valor de referência, um normalizou passadas 24h, quatro apresentaram valores de sódio normais no momento T3 e dois deles acusaram valores normais no momento T4. Apenas um cão não demonstrou valores normais de sódio em nenhum dos momentos de avaliação.

Os valores de potássio também melhoraram com o tratamento. Em média, a subida foi 2,8mmol/L do momento T1 para o momento T4. Dos nove cães com valores acima dos valores de referência aquando do diagnóstico, cinco normalizaram as suas concentrações de potássio no momento T2, três desceram para valores normais no momento T3 e um dos cães apresentou valores dentro dos parâmetros no momento T4.

As concentrações de cloro não apresentaram grandes alterações desde o diagnóstico até ao último momento de avaliação. Após 30 dias de tratamento houve, em média, uma subida de 3,9 mmol/L. Dos oito casos com hipoclorémia no momento T1, cinco normalizaram no momento T2 e dois normalizaram no momento T3. Um dos cães não apresentou valores de cloro no intervalo de referência em nenhum do momento de avaliação. A evolução dos valores de cloro normalmente, é dependente da evolução dos valores de sódio e, portanto, são menos específicos.

Como consequência da melhoria dos valores de sódio e potássio, reparamos que o rácio Na/K apresentou melhorias um mês após o diagnóstico. Relativamente à gravidade do rácio Na/K no momento T1, é possível constatar que, independentemente do valor inicial (<15, 15-20 e >20), todos demonstraram uma capacidade semelhante de regularizar os valores.

Segundo (Roberts, 2016), o tempo médio de estabilização dos valores electrolíticos e dos sinais clínicos é, em média, três meses; no entanto, por não ser possível fazer um estudo tão alargado no tempo, e devido à reduzida amostra do estudo, não foi possível tirar mais conclusões.

Teria sido, também, importante relacionar as manifestações electrolíticas desencadeadas pelos desequilíbrios eletrolíticos característicos da doença de Addison; no entanto tal não foi possível devido ao registo incompleto das fichas clínicas de alguns dos casos.

Este estudo permite não só compreender a importância da medição dos parâmetros eletrolíticos em pacientes com HpAC, mas também controlar de forma eficaz a terapêutica de cada animal.

5 Conclusão

O presente estudo teve como objectivo conhecer as alterações electrolíticas presentes no HpAC primário, bem como as suas alterações ao longo do primeiro mês.

Uma grande percentagem de cães apresentou, ao diagnóstico, hiponatrémia, hipercalémia e hipoclorémia, tendo todos os cães apresentado um rácio Na/K inferior a 27.

Em relação aos valores do ionograma, a evolução foi positiva. Ao fim de um mês, todos os parâmetros electrolíticos (sódio, potássio, cloro e rácio Na/K) estavam dentro dos valores de referência. O potássio foi o primeiro parâmetro a responder ao tratamento, tendo levado, em média, uma semana a regularizar. O sódio, teve também, uma melhoria significativa; no entanto, levou em média, um mês até regularizar. O cloro, apesar de ter apresentado uma evolução positiva, esta não foi estatisticamente significativa.

Com o presente trabalho foi, ainda, possível observar que as fêmeas com idades compreendidas entre os dois e os seis anos apresentam maior predisposição para o HpAC. Em relação às raças, não foi possível concluir qual a mais afectada pela doença de Addison.

A alteração laboratorial mais apresentada neste estudo foi a azotémia, havendo uma baixa percentagem de cães com alterações como anemia, hipoglicémia e hipoproteinémia.

Para o futuro seria interessante prosseguir o trabalho com uma maior amostragem e mais alargados no tempo, que permitissem conhecer, de forma mais detalhada, as alterações do HpAC primário.

6 Bibliografía

- Arnold, C. F., (2011). Urgencias endocrinas. In: Manual de Urgencias en Pequeños Animales. *Multimédica Ediciones Veterinarias* (pp. 500-507)
- Adler, J.A., Drobatz, K.J. & Hess, R.S. (2007). Abnormalities of serum electrolyte concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med*, 21(6), 1168-1173
- Bacha, W. & Bacha, L. (2000). Endocrine System. In: Balado, D. (Ed.), *Color Atlas of Veterinary Histology*. (2ª ed., pp. 191-202). Lippincott Williams & Wilkins
- Baumstark, M.E., Sieber-Ruckstuhl, N.S., Muller, C., Wegner, M., Boretti, F.C. & Reusch, C.E. (2014). Evaluation of aldosterone concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med*, 28(1), 154-159
- Boag, A.M. & Catchpole, B. (2014). A review of the genetics of hypoadrenocorticism. *Top Companion Anim Med*, 29(4), 96-101
- Boretti, F.S., Meyer, F., Burkhardt, W.A., Riond, B., Hofmann-Lehmann, R., Reusch, C.E. & Sieber-Ruckstuhl, N.S. (2015). Evaluation of the Cortisol-to-ACTH Ratio in Dogs with Hypoadrenocorticism, Dogs with Diseases Mimicking Hypoadrenocorticism and in Healthy Dogs. *J Vet Intern Med*, 29(5), 1335-1341
- Bovens, C., Tennant, K., Reeve, J. & Murphy, K.F. (2014). Basal serum cortisol concentrations as a screening test for hypoadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern Med*, 28(5), 1541-1545
- Chase, K., Sargan, D., Miller, K., Ostrander, E. A. & Lark, K. G. (2006). Understanding the genetics of autoimmune disease: two loci that regulate late onset Addison's disease in Portuguese Water Dogs, *Int J Immunogenet*, 33(3), 179-184.
- Church, D.B., (2004). Canine hypoadrenocorticism. In: Mooney, C.T., Peterson, M.E. (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* (3ªEd., pp. 172-180). Dorset: British Small Animal Veterinary Association
- Climent, S., Sarasa, M., Muniesa, P. & Latorre, R. (2005). Glándulas endocrinas. In: Manual de anatomía y embriología de los animales domésticos. (1ª ed., pp. 265-268). Zaragoza: Editorial Acribia

- Cobb, M. L., Iskandarani, K., Chinchilli, V. M. & Dreschel, N. A. (2016). A systematic review and meta-analysis of salivary cortisol measurement in domestic canines. *Domestic Anim Endocrinol*, 57, 31-42.
- Dechra Veterinary Products SLU (2016). Guías para el tratamiento de hipoadrenocorticismo agudo (crisis Addisoniana). Barcelona, Espanha
- Ettinger, S. & Feldman E. (2010). Textbook of Veterinary Internal Medicine. (7^a ed.). Missouri: Elsevier
- Feldman, E.C. & Peterson, M.E. (1984). Hypoadrenocorticism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 14(4), 751-766
- Frank, C.B., Valentin, S.Y., Scott-Moncrieff, J.C. & Miller, M.A. (2013). Correlation of inflammation with adrenocortical atrophy in canine adrenalitis. *J Comp Pathol*, 149(2-3), 268-279. doi: 10.1016/j.jcpa.2012.11.242
- Funder, J. W. (1993). Aldosterone action. *Annu Rev Physiol*, 55, 115-130.
- Galac, S., Reusch, C.E., Kooistra, H.S., Rijnberk, A. (2010). Adrenals. In: Rijnberk, A., Kooistra, H.S. (Ed.), *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats* (2^aEd., pp. 93-154). Hannover: Springer illustrated.
- Golden, D. L. & Lothrop, C. D., (1988). A retrospective study of aldosterone secretion in normal and adrenopathic dogs. *J Vet Intern Med*, 2(3), 121-125.
- Guillaumin, J., DiBartola, S.P. (2017). A Quick Reference on Hyponatremia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 47(2), 213-217
- Greco, D. S., (2007). Hypoadrenocorticism in small animals. *Clin Tech Small Anim Pract.*, 22 (1), 32-35
- Gunn, E., Shiel, R. E. & Mooney, C. T. (2016). Hydrocortisone in the management of acute hypoadrenocorticism in dogs: a retrospective series of 30 cases. *J Small Anim Pract*, 57(5), 227-233
- Hanson, J.M, Tengvall, K., Bonnett, B.N. & Hedhammar, Å. (2016). Naturally Occurring Adrenocortical Insufficiency – An Epidemiological Study Based on a Swedish-Insured Dog Population of 525,028 Dogs. *J Vet Intern Med*, 30(1), 76-84.

- Herrtage, M. E. (1999). Diseases of the Endocrine System. In: Dunn, J. Textbook of Small Animal Medicine. *Saunders*, (pp. 544-555)
- Hiatt, J. R. & Hiatt, N. (1997). The Conquest of Addison's Disease. *Am J Surg.*, 174(3), 280-283
- Hughes, A.M., Nelson, R.W., Famula, T.R., Bannasch, D.L. (2007). *J Am Vet Med Assoc*, 231(3), 407-412
- Javadi, S., Gala, S., Boer, P., Robben, J. H., Teske, E. & Kooistra, H. S. (2006). Aldosterone-to-Renin and Cortisol-to-Adrenocorticotrophic Hormone Rácios in Healthy Dogs and Dogs with Primary Hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med*, 20(3), 556-561
- Kelch, W. J. (1996). Canine Hypoadrenocorticism (Canine Addison's Disease): History, Contemporary Diagnosis by Practicing Veterinarians, and Epidemiology (Tese de Doutorado). Universidade do Tennessee, Knoxville
- Kempainen, R. J. & Behrend, E. N., (1997). Adrenal physiology, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 27(2), 173-186
- Kintzer, P.P., Peterson, M.E. (1997). Treatment and long-term follow-up of 250 dogs with hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med*, 11(2), 43-49
- Klein, S.C., Peterson, M.E. (2010). Canine hypoadrenocorticism: part I. *Can Vet J*, 51(1), 63-69
- Klein, S.C., Peterson, M.E. (2010). Canine hypoadrenocorticism: part II. *Can Vet J*, 51(1), 179-184
- Kogika, M.M., Morais, H.A. (2017). A Quick Reference on Hyperkalemia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 47(2), 223-228
- Lathan, P., Scott-Moncrieff, J.C., & Wills, R.W. (2014). Use of the cortisol-to-ACTH rácio for diagnosis of primary hypoadrenocorticism in dogs. *J Vet Inter Med*, 28(5), 1546-1550.

- Lennon, E.M., Boyle, T.E., Hutchins, R.G., Friedenthal, A., Correa, M.T., Bissett, S.A., Moses, L.S. et al. (2007). Use of basal serum or plasma cortisol concentrations to rule out a diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs: 123 cases (2000-2005). *J Am Vet Med Assoc*, 231(3), 413-416.
- Martin, P. A., Crump, M. H. (2003). The Adrenal Gland. In: Pineda, M. H., Dooley, M. P. *Veterinary Endocrinology and Reproduction*. (5^a Ed., pp.165-200).
- McGonigle, K.m., Randolph, J.F., Center, S.A. & Goldstein, R.E. (20013). Mineralocorticoid before glucocorticoid deficiency in a dog with primary hypoadrenocorticism and hypothyroidism. *J Am Anim Hosp Assoc*, 49(1), 54-57.
- Melián, C., Peterson, M.E. (1996). Diagnosis and treatment of naturally occurring hypoadrenocorticism in 42 dogs. *J Small Anim Pract*, 37(6), 268-275.
- Melián, C., Stefanacci, J., Peterson, M.J., Kintzer, P.P. (1999). Radiographic findings in dogs with naturally-occurring primary hypoadrenocorticism. *J Am Anim Hops Assoc*, 35(3), 208-212.
- Mitchell, A.L. & Pearce S.H. (2012). Autoimmune Addison disease: pathophysiology and genetic complexity. *Nat Rev Endocrinol*, 8(5), 306-316.
- Morais, H. A. & DiBartola, S. P. (2008), Advances in Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders, *Vet Clin Small Anim*, 38(3), 423-754.
- Oberbauer, A.M., Benemann, K.S., Belanger, J.M., Wagner, D.R., Ward, J.H. & Famula, T.R. (2002). Inheritance of hypoadrenocorticism in bearded collies, *Am J Vet Res*, 63(5), 643-647.
- Pancieria, D. L., (2011). Fluid Therapy in Endocrine and Metabolic Disorders. In: DiBartola, S. P., Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice. *Elsevier*, (4^a Ed., pp. 500-513).
- Riesen, S.C. & Lombard, C.W. (2006). ECG of the Month. Atrial fibrillation secondary to hypoadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc*, 229(12), 1890-1892.
- Roberts, E., Boden, L. A., Ramsey, I. K., (2016). Factors that affect stabilization times of canine spontaneous hypoadrenocorticism. *Vet Rec*, 179(4), 98.

Romão, F. G. & Antunes, M. I. P. P. (2012). Hipoadrenocorticismo em cães: Revisão. *Vet. e Zootec.*, 19(1), 44-54. ISSN:0102-5716.

Roth, L. & Tyler, R.D. (1999). Evaluation of low sodium:potassium ratios in dogs, *J Vet Diagn Invest*, 11(1), 60-64.

Sieber-Ruckstuhl, N.S., Burkhardt, W.A., Hofer-Inteeworn, N., Riond, B., Rast, I.T., Hofmann-Lehmann, R. et al (2015). Cortisol Response in Healthy and Diseased Dogs after Stimulation with a Depot Formulation of Synthetic ACTH, *J Vet Intern Med*, 29(6), 1541-1546.

Silva, V.C.L., Cole, E. F., Lima, E.R., Beloni, S.E.N., Dias, M.B.M.C. & Rêgo, M.S.A. (2011). Hipoadrenocorticismo canino: revisão de literatura, *Medicina Veterinária*, 5(2), 21-28. ISSN: 1809-4678

Thompson, A. L., Scott-Moncrieff, J. C. & Anderson, J. D. (2007). Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 dogs (1985-2005). *J Am Vet Med Assoc*, 230(8), 1190-1194.

Van Lanen, K. & Sande, A., (2014). Canine hypoadrenocorticism: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Topics in Companion An Med.*, 29(4),88-95.

Venzke, W.G. (1975). Endocrinologia do carnívoro. In: Getty, R. (Ed.), Sisson/Grossman: *Anatomia dos Animais domésticos*. (5ª ed., pp. 1494-1496). Rio de Janeiro: Editora Interamericana

Wakayama, J.A., Furrow, E., Merkel, L.K. & Armstrong, P.J. (2017). A retrospective study of dogs with atypical hypoadrenocorticism: a diagnostic cut-off or continuum?. *J Small Anim Pract*. doi: 10.1111/jsap.12649