

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Escola de Veterinária
Programa de Residência Integrada em Medicina Veterinária

Fernanda Oliveira Catta Preta Ramos

HIPOADRENOCORTICISMO PRIMÁRIO EM CÃO – RELATO DE CASO

Belo Horizonte
2022

Fernanda Oliveira Catta Preta Ramos

HIPOADRENOCORTICISMO PRIMÁRIO EM CÃO – RELATO DE CASO

Versão final

Monografia de especialização apresentada à Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista – Residência em Medicina Veterinária de Clínica Médica de Animais de Companhia.

Orientadora: Profa. Dra. Adriane Pimenta da Costa Val Bicalho

Belo Horizonte
2022

R175h Ramos, Fernanda Oliveira Catta Preta, 1994 -
Hipoadrenocorticismo primário em cão - relato de caso / Fernanda Oliveira Catta Preta Ramos. – 2022.
36f: il.

Orientadora: Adriane Pimenta da Costa Val Bicalho
Monografia apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária da UFMG, como requisito parcial
para obtenção do título Especialista - Residência em Medicina Veterinária.
Referências bibliográficas: f. 33-36

1. Cão – Doenças - Teses - 2. Doença de Addison - Teses – 3. Endocrinologia veterinária -
Teses – I. Costa Val, Adriane Pimenta da - II. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de
Veterinária – III. Título.

CDD – 636.708 96

Bibliotecário responsável Cristiane Patrícia Gomes – CRB2569
Biblioteca da Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais

ATA DE DEFESA DE TCR DE FERNANDA OLIVEIRA CATTI PRETA RAMOS

Às 09 horas do dia 24/11/2022, reuniu-se, na Escola de Veterinária da UFMG a Banca Examinadora do Trabalho de Conclusão do Curso, para julgar em exame final, a defesa do TCR intitulado:

HIPOADRENOCORTICISMO PRIMÁRIO EM CÃO – RELATO DE CASO, como requisito final para a obtenção do Título de Especialista em Clínica Médica da Animais de Companhia.

Abrindo a sessão, o Presidente da Banca, Adriane Pimenta da Costa Val Bicalho, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares da Defesa do TCR, passou a palavra ao candidato(a), para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do(a) candidato(a). Logo após, a Banca se reuniu, sem a presença do(a) candidato(a) e do público, para julgamento da TCR, tendo sido atribuídas as seguintes indicações:

| | Aprovada | Reprovada |
|--|-------------------------------------|--------------------------|
| Prof. Adriane Pimenta da Costa Val Bicalho | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Prof. Luiz Eduardo Duarte de Oliveira | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Me. Flaviani Emília dos Santos | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Prof. _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Pelas indicações, o (a) candidato (a) foi considerado (a): Aprovado

Reprovado

Nota: _____ 90

Para concluir o Programa, o(a) candidato(a) deverá entregar 3 volumes encadernados da versão final do TCR, acatando, se houver às modificações sugeridas pela banca, Para tanto terá o prazo máximo de 30 dias a contar da data da defesa.

O resultado final, foi comunicado publicamente ao(a) candidato(a) pelo Presidente da Banca. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ata, que será assinada por todos os membros participantes da Banca Examinadora.

Belo Horizonte, 24 de novembro de 2022.

Assinatura dos membros da Banca:

_____ *[Assinatura]* _____ *[Assinatura]*
 _____ *[Assinatura]*

(Este documento não terá validade sem assinatura e carimbo do Coordenador e não poderá conter rasuras)

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, por sempre ter acreditado no meu potencial, sem nunca duvidar que eu pudesse realizar a conquista de passar na residência, e por todo amor dedicado a mim a todo tempo. Ao meu pai, por sempre ter me incentivado aos estudos.

Ao meu filho Scoth, meu eterno amor e fiel companheiro, que me inspirou a ser uma médica veterinária melhor, que hoje é uma estrelinha e vivenciou tantos momentos comigo, inclusive o da residência, e sempre foi a melhor parte do meu dia.

À minha família por entender a minha ausência em vários momentos e torcer pelas minhas conquistas.

Aos meus amigos de Lavras, que são minha segunda família e quem eu sei que posso contar independente da distância e do tempo, e que também me desprendem as melhores gargalhadas.

Aos meus companheiros de residência, em especial meus R-parças que dividiram comigo momentos de angústias, surtos, choros, raivas, alegrias, farras e fofocas, que tornaram tudo mais leve ao longo desses 2 anos. Meus R2, pelos conhecimentos e conselhos passados. Minhas R1, por todo o laço criado e ensinamentos trocados! Ao meu grupo de plantão (amarelo) com quem dividi por 2 anos a luta dos plantões noturnos, sempre regada ao Papitto's. Ao meu grupo de UTI de 2022, o mais perfeito de todos, que deixou momentos tensos mais tranquilos.

Aos preceptores do HV-UFMG e professores da clínica médica de animais de companhia, pela paciência em me guiar ao longo da residência e terem contribuído tanto na minha formação como médica veterinária.

Aos animais, que são minha inspiração para ser uma pessoa e profissional melhor a cada dia.

À minha banca: Profa. Adriane, por toda a orientação ao longo desses anos e por estar sempre disponível. Ao Prof. Luiz, por mais uma vez fazer parte da minha banca e poder acompanhar minha trajetória de perto. À Flaviani, por ter me inspirado e influenciado na decisão pela endocrinologia.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACTH – hormônio adrenocorticotrófico
ADH – hormônio antidiurético
ALT – alanina aminotransferase
ANP – peptídeo natriurético atrial
ARR – proporção cortisol:ACTH
AST – aspartato aminotransferase
CAR – proporção renina:aldosterona
CPK – creatina fosfoquinase
CRH – hormônio regulador de corticotrofina
ECA – enzima conversora de angiotensina
ECG – eletrocardiograma
FA – fosfatase alcalina
FC – frequência cardíaca
FR – frequência respiratória
HHA – hipotálamo-hipófise-adrenal
HV – UFMG – Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais
Ht – hematócrito
IM – intramuscular
IV – intravenoso
K – potássio
LDL – lipoproteínas de baixa densidade
Na – sódio
PAS – pressão arterial sistólica
PCR – reação em cadeia da polimerase
RPCU – relação proteína creatinina urinária
SRAA – sistema renina angiotensina aldosterona
SRD – sem raça definida
TR – temperatura retal
VO – via oral

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Representação anatômica da localização das glândulas adrenais. 1a: vista lateral das estruturas anatômicas da cavidade abdominal de animal quadrupedal, demonstrando as adrenais craniomediais aos rins. 1b: vista ventral das principais estruturas anatômicas que se relacionam às adrenais, com ênfase à proximidade da adrenal direita com a veia cava caudal e da adrenal esquerda com a artéria aorta, além da localização mais caudal da adrenal esquerda, em relação à direita..... 11
- Figura 2 – Corte transversal da glândula adrenal e representação histológica das suas divisões e subdivisões. 12
- Figura 3 – Representação esquemática das vias da esteroidogênese.. 13
- Figura 4 – Representação esquemática do sistema renina-angiotensina-aldosterona. 14
- Figura 5 – Representação esquemática do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. 15
- Figura 6 – Adrenal esquerda em ultrassonografia abdominal de um cão, macho, 3 anos e 10 meses, SRD, acometido com hipoadrenocorticismo. Polo cranial com medida de 0,26 cm, polo caudal 0,33 cm e comprimento de 1,64 cm. Seta azul: polo cranial da adrenal esquerda; seta vermelha: polo caudal da adrenal esquerda. 27

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Resultados seriados dos hemogramas obtidos durante e após a internação..... | 26 |
| Tabela 2 – Resultados seriados de bioquímica clínica obtidos durante e após internação.... | 28 |
| Tabela 3 – Resultados seriados de hemogasometria obtidos durante e após internação..... | 29 |

RESUMO

O hipoadrenocorticismo é uma doença endócrina que acomete as glândulas adrenais, caracterizada por baixa secreção de mineralocorticóides e/ou glicocorticóides. Apresenta sinais clínicos inespecíficos, o que o torna diagnóstico diferencial de diversas enfermidades e, por vezes, subdiagnosticado pelo não conhecimento da doença por parte de alguns médicos veterinários. O presente trabalho relata um caso de hipoadrenocorticismo primário em um cão de três anos de idade, SRD, macho, atendido no HV – UFMG. Durante anamnese, a tutora relatou como queixa principal a ocorrência de fraqueza, incoordenação motora, vômitos e anorexia. Relatou ainda o histórico de ter passado por consulta com outro profissional e ter sido diagnosticado com insuficiência renal. Durante exame físico, foram notadas bradicardia, mucosas pálidas e hipotermia. Em exames hematológicos, apresentou anemia normocítica normocrômica e azotemia. Em ultrassonografia abdominal, alterações renais e adrenal esquerda hipotrofiada. Na ocasião, foi realizada a internação do animal e, após admissão hospitalar, notada hipotensão, normoglicemia e melhora clínica progressiva. Em hemogasometria, o paciente apresentou hipercalemia e hiponatremia e em novo perfil bioquímico, redução dos níveis séricos de ureia e creatinina. Diante dos achados e do quadro clínico, foi solicitada dosagem de cortisol basal, sendo obtido resultado abaixo dos valores de referência e confirmado o hipoadrenocorticismo primário. Como terapia de manutenção, foi prescrita prednisolona e fludrocortisona. O paciente apresentou completa remissão dos sinais clínicos e melhora das alterações em exames laboratoriais após início do tratamento.

Palavras-chave: aldosterona; cortisol; doença de Addison; insuficiência adrenocortical.

ABSTRACT

Hypoadrenocorticism is an endocrine disease that affects the adrenal glands, characterized by low secretion of mineralocorticoids and/or glucocorticoids. It presents nonspecific clinical signs, which makes it a differential diagnosis of several diseases and, sometimes, underdiagnosed due to the lack of knowledge of the disease by some veterinarians. The present work reports a case of primary hypoadrenocorticism in a three-year-old, male, mixed-breed dog treated at the HV – UFMG. During anamnesis, the tutor reported as main complaints the occurrence of weakness, incoordination, vomiting and anorexia. Also reported the history of having had a consultation with another professional and having been diagnosed with renal failure. During physical examination, bradycardia, pale mucous membranes and hypothermia were noted. On hematological examinations, he had normocytic normochromic anemia and azotemia. In abdominal ultrasound, renal changes and hypotrophied left adrenal. At the time, the animal was hospitalized and, after hospital admission, hypotension, normoglycemia and progressive clinical improvement were observed. In blood gas analysis, the patient showed hyperkalemia and hyponatremia and in a new biochemical profile, a reduction in serum levels of urea and creatinine. In view of the clinical findings, a basal cortisol measurement was requested, with a result below the reference values and primary hypoadrenocorticism confirmed. As maintenance therapy, prednisolone and fludrocortisone were prescribed. The patient showed complete remission of clinical signs and improvement of changes in laboratory tests after starting treatment.

Keywords: Addison's disease; adrenocortical insufficiency; aldosterone; cortisol.

SUMÁRIO

| | | |
|--------|--|----|
| 1. | INTRODUÇÃO..... | 10 |
| 2. | REVISÃO DE LITERATURA..... | 10 |
| 2.1. | Anatomo-fisiologia da adrenal..... | 10 |
| 2.1.1. | Mineralocorticóides..... | 14 |
| 2.1.2. | Glicocorticóides..... | 15 |
| 2.2. | Etiologia e Fisiopatogenia..... | 16 |
| 2.3. | Incidência e Prevalência..... | 17 |
| 2.4. | Sinais Clínicos..... | 18 |
| 2.5. | Achados laboratoriais..... | 19 |
| 2.6. | Eletrocardiografia e Diagnóstico por Imagem..... | 19 |
| 2.7. | Diagnóstico..... | 20 |
| 2.8. | Tratamento..... | 22 |
| 2.8.1. | Agudo..... | 22 |
| 2.8.2. | Manutenção..... | 23 |
| 2.9. | Prognóstico..... | 24 |
| 3. | RELATO DE CASO..... | 25 |
| 4. | DISCUSSÃO..... | 30 |
| 5. | CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 32 |
| 6. | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 33 |

1. INTRODUÇÃO

O hipoadrenocorticismo é uma doença endócrina que acomete as glândulas adrenais, caracterizada por baixa secreção de mineralocorticóides e/ou glicocorticóides, considerada incomum em cães e raríssima em gatos (Scott-Moncrieff, 2010; Greco, 2007). Possui sinais clínicos inespecíficos e facilmente confundidos com outras enfermidades (Van Lanen; Sande, 2014).

As alterações hematológicas também são inespecíficas, mas a linfocitose e eosinofilia, podem sugerir a ocorrência da doença (Church, 2015). Os exames de imagem não são essenciais para o diagnóstico definitivo, mas agregam informações importantes, como a microcardia, encontrada na radiografia de tórax de pacientes hipovolêmicos, e as adrenais diminuídas de tamanho na ultrassonografia abdominal (Van Lanen; Sande, 2014; Church, 2015). A relação sódio/potássio (Na:K) é um achado importante e, quanto menor o valor encontrado, maior a chance de ser um hipoadrenocorticismo primário típico (Ramos *et al.*, 2022).

A confirmação do diagnóstico se dá pelo teste de estimulação com o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (Vargas, 2015). O tratamento é realizado por meio da estabilização emergencial do paciente em crise e da suplementação de mineralocorticóides e glicocorticóides exógenos (Lathan; Thompson, 2018).

O presente trabalho objetiva esclarecer aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos do hipoadrenocorticismo primário, bem como relatar um caso da afecção em um paciente canino.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Anatomo-fisiologia da adrenal

Nos animais domésticos, os organismos apresentam duas glândulas adrenais e, cada uma delas, bilobadas. Em humanos e outros animais bipedais, a posição é suprarrenal, ou seja, acima dos rins, por isto a denominação de glândulas suprarrenais. Porém, animais quadrupedais possuem as adrenais em posição ante-renal, com localização retroperitoneal e craniomedial a cada rim (figura 1a), sem possuir qualquer tipo de relação funcional com o

órgão (Konig; Liebich, 2005). Além disso, as adrenais se encontram próximas a outras estruturas anatômicas, sendo que a adrenal direita se localiza lateral à veia cava caudal e a esquerda lateral à artéria aorta. Também há diferença de localização das adrenais entre si, no qual a esquerda se encontra mais caudal em relação à direita (Birchard, 2015).

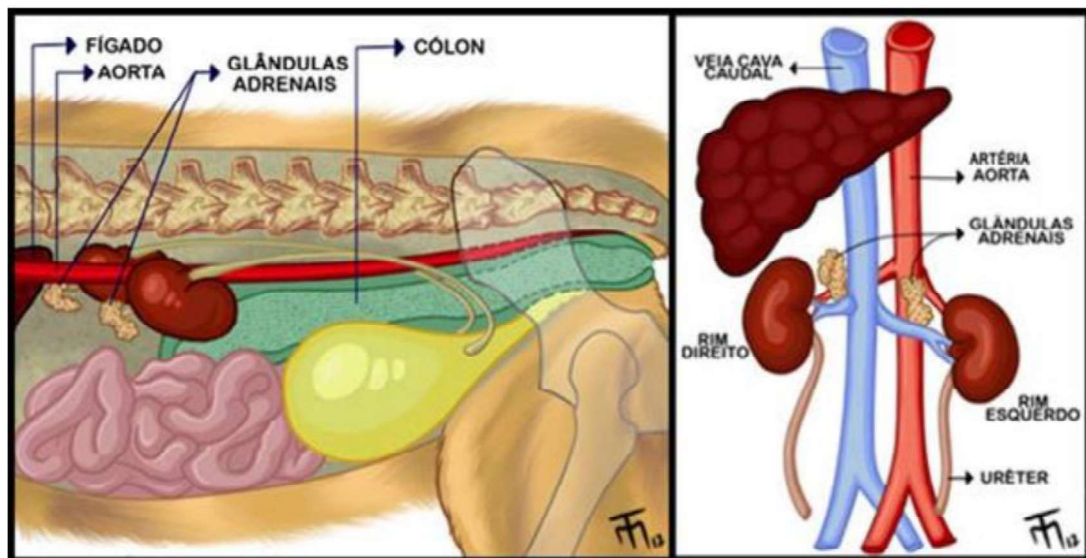


Figura 1 – Representação anatômica da localização das glândulas adrenais. 1a: vista lateral das estruturas anatômicas da cavidade abdominal de animal quadrúpede, demonstrando as adrenais cranio-mediais aos rins. 1b: vista ventral das principais estruturas anatômicas que se relacionam às adrenais, com ênfase à proximidade da adrenal direita com a veia cava caudal e da adrenal esquerda com a artéria aorta, além da localização mais caudal da adrenal esquerda, em relação à direita. Fonte: Moura (2015).

A adrenal é dividida em duas áreas (figura 2) de função e origem embrionária distintas. A medula, que secreta epinefrina e norepinefrina, com origem no neuroectoderma e o córtex, de origem no mesoderma e que secreta mineralocorticóides e glicocorticóides (Galac, *et al.*, 2010). O córtex é subdividido histologicamente em três zonas: a glomerular (ou glomerulosa), camada mais externa que ocupa cerca de 25% do córtex e é responsável pela produção dos mineralocorticóides; a fascicular (ou fasciculada), camada média, com cerca de 60% do córtex; e a reticular (ou reticulada), camada mais interna, com ocupação de apenas 15% do córtex. As duas últimas são responsáveis pela produção de glicocorticóides (principalmente, a zona fascicular) que regulam grande parte do metabolismo animal. A zona reticular também exerce papel na síntese de andrógenos (Klein, 2014; Van Lanen; Sande, 2014).

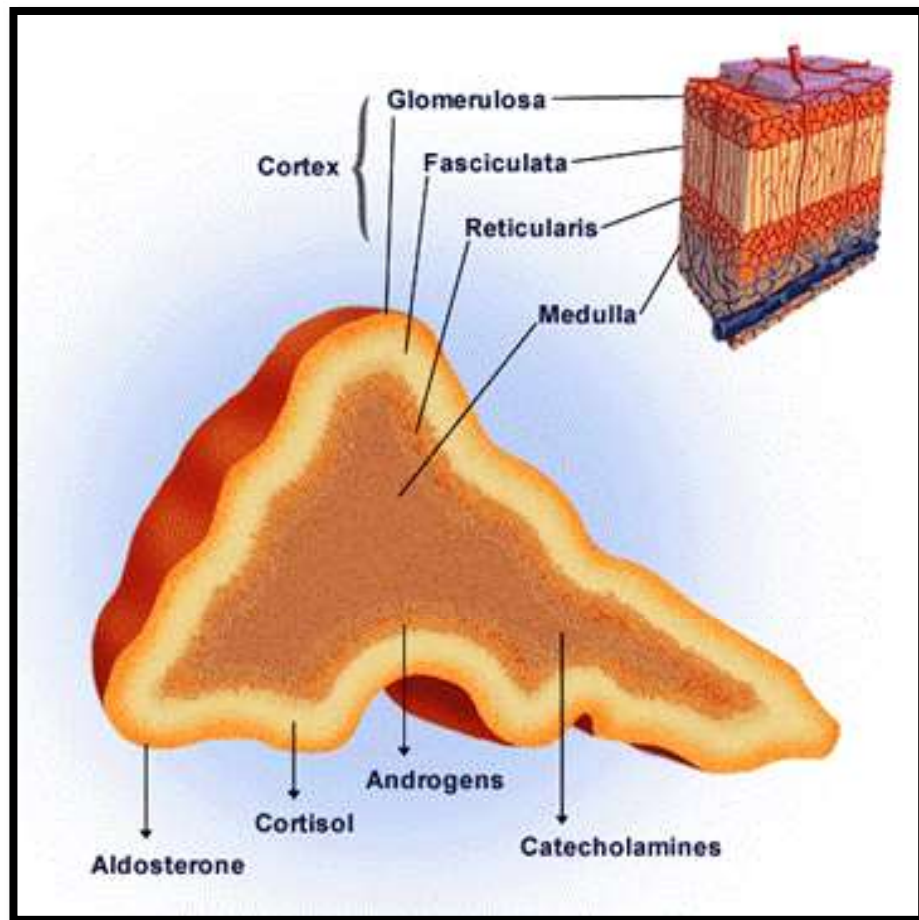


Figura 2 – Corte transversal da glândula adrenal e representação histológica das suas divisões e subdivisões. Fonte: fisiomet.uff.br/glandulas-supra-renais/

A adrenal não armazena os seus hormônios, portanto, a produção é regulada mediante um sinal. O colesterol é a molécula inicial da qual os hormônios são sintetizados (figura 3), e dele derivam os mineralocorticóides, glicocorticóides e hormônios gonadais (Goff, 2017). O colesterol pode ser obtido a partir de moléculas livres liberadas pelas lipoproteínas de baixa densidade (LDL), uma vez que o córtex da adrenal é rico em receptores de LDL, ou então ser formado a partir da molécula de acetato (Galac, *et al.*, 2010). A glândula produz mais de 30 hormônios e somente dois deles são responsáveis pelas funções glicocorticóides e mineralocorticóides. O cortisol, que apresenta mais de 95% da atividade glicocorticóide e a aldosterona, com mais de 90% da atividade mineralocorticóide (Boysen, 2008).

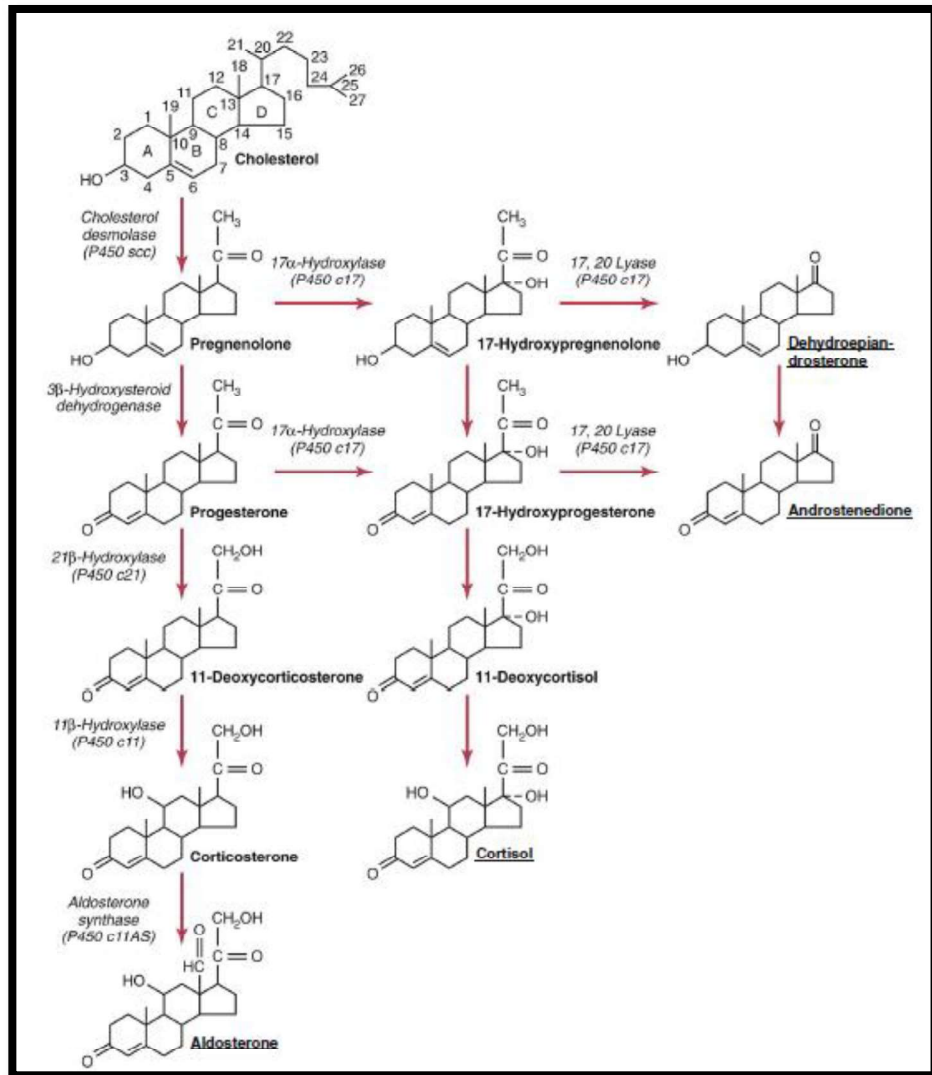


Figura 3 – Representação esquemática das vias da esteroidogênese. Fonte: Behrend (2015).

Os hormônios adrenocorticais são transportados pelo plasma através de proteínas ligantes, sendo a de maior importância a globulina ligante de corticosteróides (ou transcortina). No caso do cortisol, 75% das moléculas circulantes são ligadas a esta proteína, 15% à albumina e 10% livres na corrente sanguínea. Em contrapartida, apenas 10% da aldosterona circulante fica ligada à transcortina, 50% à albumina e os demais 40% ficam livres no plasma (Klein, 2014).

2.1.1. Mineralocorticóides

A aldosterona atua no aumento da excreção de potássio pelos rins e na reabsorção renal de sódio, que indiretamente leva ao acompanhamento de íons cloreto, passivamente, e à reabsorção de água, gerando um aumento da volemia e da pressão arterial (Goff, 2017).

A secreção da aldosterona é mediada majoritariamente pelo sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA), através da angiotensina II, e pela hipercalemia, promovendo a conversão do colesterol em pregnenolona e, principalmente, da corticosterona em aldosterona. Contudo, a hiponatremia e o ACTH também podem estimular a zona glomerulosa a secretar o hormônio e o peptídeo natriurético atrial (ANP) a inibir a secreção (Church, 2015).

O SRAA (figura 4) consiste em uma das mais importantes formas de regulação da pressão arterial. Quando há diminuição da pressão ou perfusão renal, ocorre liberação da enzima renina pelo aparelho justaglomerular dos rins. A renina, por sua vez, atua sobre o angiotensinogênio, que é uma proteína liberada pelo fígado, e o converte em angiotensina I. A ECA, encontrada nos capilares dos pulmões, converte a angiotensina I em angiotensina II, que atua diretamente no córtex da adrenal para estimular a produção de aldosterona e também provoca vasoconstrição disseminada e da arteríola eferente, com intuito de manter a perfusão glomerular (Goff, 2017). Em sequência, a aldosterona desempenhará a sua função de regulação eletrolítica.

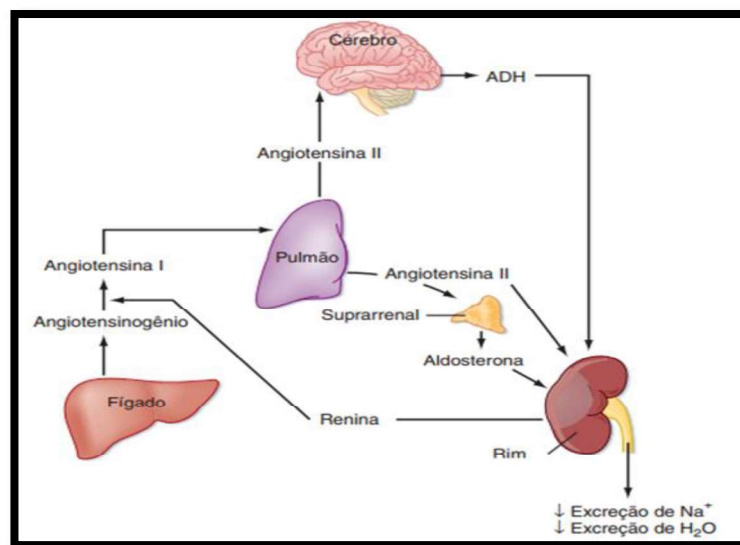


Figura 4 – Representação esquemática do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Fonte: medpri.me/upload/texto/texto-aula-1134.html

2.1.2. Glicocorticóides

Considerado o “hormônio do estresse”, o cortisol é responsável por diversas funções no organismo, principalmente diante de estresse de longa duração, como em situações de jejum prolongado, infecção e inflamação crônicas. É o hormônio responsável por aumentar a produção de glicose através de outras fontes que não sejam carboidratos, por meio da gliconeogênese, assim como por inibir a ação da insulina, causando aumento da glicemia (Church, 2015). Também aumenta a lipólise e degradação de proteínas, consequentemente, os ácidos graxos e aminoácidos na circulação sanguínea, respectivamente, e inibe a síntese de DNA, o que leva a redução do crescimento. Tudo isto para disponibilizar energia durante períodos de estresse (Goff, 2017).

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) é o responsável pela secreção de cortisol no organismo e é através do sistema de *feedback* negativo que ocorre a regulação do hormônio (figura 5). O estímulo se inicia no hipotálamo, mais especificamente no núcleo paraventricular, por meio do estresse e/ou do ciclo circadiano (pela manhã) que desencadeiam a liberação do hormônio regulador de corticotrofina (CRH) pelos neurônios parvocelulares. Este atua sobre as células corticotróficas da adeno-hipófise e estimula a secreção e liberação do ACTH. Por sua vez, o ACTH estimula as zonas fasciculada e reticulada a secretar o cortisol. Quando há o aumento da concentração sérica de cortisol, se inicia o *feedback* negativo diretamente sobre o hipotálamo e a adeno-hipófise para cessarem a liberação de CRH e ACTH, respectivamente. Contudo, mesmo diante do *feedback* negativo, o ciclo circadiano mantém o estímulo sobre o hipotálamo, para secreção do cortisol, mas de forma previsível, no qual as concentrações de cortisol são maiores ao início da manhã e menores ao final da noite (Klein, 2014; Behrend, 2015; Goff, 2017).

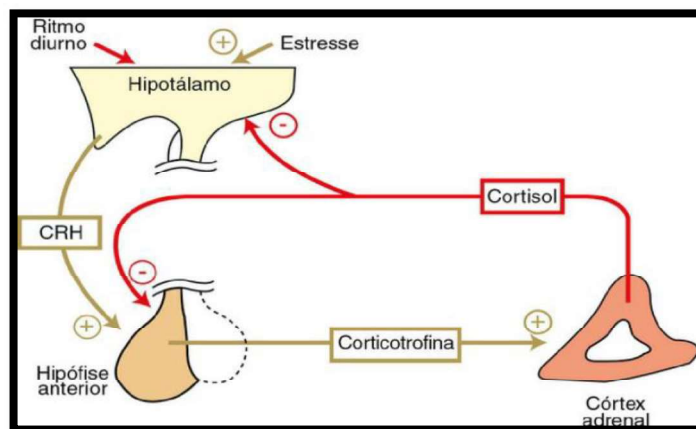


Figura 5 – Representação esquemática do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Fonte: Klein (2014).

2.2. Etiologia e Fisiopatogenia

O hipoadrenocorticismo, ou doença de Addison, é classificado como primário e secundário. O primário pode ocorrer por destruição ou atrofia do córtex da adrenal e o secundário, por diminuição na secreção e liberação do ACTH (Kintzer; Peterson, 1997). A crise Addisoniana ocorre quando a doença progride até insuficiência das adrenais, que atinge cerca de 85-90% do tecido e é uma urgência veterinária (Klein; Peterson, 2010).

A diminuição da secreção de cortisol pode provocar hipotensão, hipoglicemia, sinais de trato gastrointestinal (vômito, hematoquesia, melena), falta de energia, enquanto a redução da secreção da aldosterona resulta em hiponatremia, hipercalemia, hipocloremia e hipovolemia (Van Lanen; Sande, 2014). Porém, a própria deficiência de aldosterona também pode ser mais um fator responsável pela diarreia e vômito, uma vez que reduz a absorção intestinal de sódio e, conseqüentemente, de cloro e água. A não absorção dos três resulta em diarreia osmótica, podendo estar associada à êmese (Jericó; Andrade Neto; Kogika, 2015).

No hipoadrenocorticismo primário, a forma imunomediada é a mais importante em cães, relacionada a adrenalite linfocítica e é estudada a possibilidade de ser de cunho genético, uma vez que há raças predominantes na ocasião da doença (Van Lanen; Sande, 2014; Boag; Catchpole, 2014). Além disso, em humanos, é relatado que 50% dos pacientes podem desenvolver a síndrome poliendócrina autoimune, que ainda é pouco relatada no cão. Mais raramente, a destruição do córtex da adrenal também pode estar associada a infecção, neoplasia, amiloidose, trauma, coagulopatia ou a determinados fármacos, de ocorrência transitória ou permanente (Klein; Peterson, 2010; Church, 2015). No gato, há relatos de infiltrado neoplásico nas adrenais decorrente de linfoma (Galac, *et al.*, 2010).

Há também a subclassificação em hipoadrenocorticismo atípico, cerca de 10% dos casos primários, que se difere do típico apenas por não apresentar alterações eletrolíticas, ou seja, sódio, potássio e cloro se encontram dentro da normalidade. Neste caso, há duas vertentes, uma que acredita que o paciente ainda apresenta apenas perda das zonas fasciculada e reticulada, ou seja, deficiência de glicocorticóides e poderá desenvolver deficiência de mineralocorticóides em dias ou até meses após o diagnóstico inicial (Klein; Peterson, 2010). A outra acredita que o alto fluxo tubular e a alta entrega de potássio ao ducto coletor associada a uma maior sensibilidade do receptor, possa compensar inicialmente a deficiência de aldosterona, porque, em humanos, outro estudo encontrou a aldosterona baixa com eletrólitos inalterados (Baumstark *et al.*, 2014).

O hipoadrenocorticismo secundário, por sua vez, está relacionado à baixa secreção de glicocorticóides como resultado da deficiência de ACTH e é uma causa mais rara. A produção de mineralocorticóides se mantém intacta, pois é regulada pelo SRAA. Pode ocorrer devido a tumores grandes na hipófise, levando à deficiência de outros hormônios hipofisários (Galac, *et al.*, 2010).

A forma iatrogênica também pode ocorrer devido ao uso de fármacos. O mais comum é pela interrupção abrupta de glicocorticóides, e pelo tratamento do hiperadrenocorticismo com o uso do mitotano ou trilostano. O mitotano leva à necrose do córtex da adrenal e o trilostano à inibição da produção de cortisol, aldosterona e andrógenos. Ambos os fármacos podem provocar a Síndrome Addisoniana transitória ou permanente (Church, 2015; Plumb, 2011). Outros fármacos já foram relatados com potencial de causar o hipoadrenocorticismo, sendo os imidazóis mais frequentes, mas também o etomidato. Há também um relato sobre o uso do fenobarbital como causa de hipoadrenocorticismo, no qual os autores acreditam que esta possibilidade ocorra apenas em animais que possuam hipofunção adrenal prévia (Church, 2015; Simerdova; Hajek; Schanelec, 2015). A adrenalectomia também é uma causa iatrogênica, assim como a hipofisectomia, que são pouco comuns pela casuística cirúrgica baixa (Galac, *et al.*, 2010; Vargas, 2015). O trauma cranioencefálico também é relatado por ter potencial de gerar um hipoadrenocorticismo secundário, pela interrupção do eixo HHA provocada pelo trauma na hipófise (Platt *et al.*, 1999).

Outras situações raras são o hipoadrenocorticismo terciário, que é relatado em humanos, mas não em cães, de frequência rara, e que ocorre devido a alterações no hipotálamo que levam à deficiência de CRH (Klein; Peterson, 2010), além do hipoaldosteronismo, que possui apenas raros relatos no cão (Lobetti, 1998; Kreissler; Langston, 2011).

2.3. Incidência e Prevalência

O hipoadrenocorticismo possui baixa incidência em cães e gatos e casuística maior na primeira espécie. No cão, a doença é mais frequente em fêmeas e, no gato, não apresenta predisposição a nenhum dos sexos (Greco, 2007). O momento do diagnóstico é mais comum em animais jovens até meia idade, sendo que nos cães, a idade média é de 4 a 5 anos, com relatos entre 4 semanas de vida até 16 anos (Galac, *et al.*, 2010; Klein; Peterson, 2010). No gato, não foram relatadas raças predisponentes, enquanto, no cão, algumas raças apresentam

maior frequência da doença, como poodle padrão, bearded collie, cão d'água português, retriever da nova escócia, border terrier, basset hound, pointer inglês, rottweiler, springer spaniel, são sernardo e west highland white terrier, sendo algumas com comprovação de herança genética (Galac, *et al.*, 2010; Boag; Catchpole, 2014). Recentemente, em um estudo do Reino Unido, o labradoodle também foi uma das raças mais representadas (Schofield *et al.*, 2021). Não foi encontrada casuística de raças predisponentes no Brasil para comparação.

2.4. Sinais Clínicos

Os sinais clínicos do hipoadrenocorticismo são inespecíficos. Os mais comuns são anorexia, letargia, vômito/regurgitação, seguidos de fraqueza, perda de peso, diarreia, poliúria e polidipsia (PU/PD), tremores e dor abdominal (Klein; Peterson, 2010). Em alguns casos de alterações gastrointestinais, pode ocorrer também hemorragia do trato gastrointestinal, culminando em melena, hematoquezia e hematêmese (Church, 2015). As úlceras ao longo do trato gastrointestinal são decorrentes de vários fatores, tais como hipomotilidade, baixa perfusão tecidual em quadros de hipovolemia e disfunção da barreira mucosa, pela falta de cortisol. A regurgitação pode ocorrer pela presença de megaesôfago reversível, de origem ainda a ser esclarecida, mas com suspeitas que seja proveniente de disfunção neuromuscular pela hipercalemia e hiponatremia ou mesmo pela fraqueza muscular (Van Lanen; Sande, 2014). O hipoadrenocorticismo deve sempre ser um diagnóstico diferencial em pacientes com enteropatias crônicas, visto que a prevalência da doença é de 4% em um estudo realizado na Alemanha e Holanda (Hauck *et al.*, 2020) e que a doença pode ter sinais que mimetizam enteropatias por perda de proteínas (Lyngby; Sellon, 2016).

Quando em colapso agudo, sinais graves decorrentes de desidratação e, consequente hipovolemia, são encontrados durante o exame físico. Portanto, pode haver hipotermia, bradicardia ou taquicardia, pulsos fracos e tempo de preenchimento capilar aumentado. Considerando-se a incapacidade de se excretar potássio no hipoadrenocorticismo primário típico, a hipercalemia resulta em bradicardia. Contudo, em casos de choque hipovolêmico, poderá ocorrer a taquicardia compensatória (Van Lanen; Sande, 2014; Church, 2015).

2.5. Achados laboratoriais

No hemograma, é comum a ocorrência de uma anemia não regenerativa por doença crônica ou por supressão da medula óssea decorrente do hipocortisolismo. Mas, por vezes, também pode haver anemia regenerativa decorrente de hemorragia gastrointestinal. Em casos graves desse sangramento, pode ser necessária transfusão sanguínea. Entretanto, durante o quadro de hipovolemia, a anemia pode ser mascarada devido à hemoconcentração (Klein; Peterson, 2010; Van Lanen; Sande, 2014; Kimura *et al.*, 2020). Quanto à contagem de leucócitos, geralmente, os achados são opostos ao leucograma de estresse, pela deficiência do cortisol. As contagens de linfócitos e eosinófilos dentro dos níveis normais a aumentados em animais estressados são fatores preponderantes a se considerar o hipoadrenocorticismo (Church, 2015; Klein; Peterson, 2010).

Na bioquímica sérica, é comum encontrar azotemia de origem pré-renal, decorrente de hipovolemia e consequente hipoperfusão renal, mas, menos comumente, a azotemia pode ser renal. O aumento da uréia também pode ser consequência do sangramento gastrointestinal (Van Lanen; Sande, 2014). A hipocolesterolemia, hipoalbuminemia e hipoglicemia também são achados resultantes de causas multifatoriais, como o hipocortisolismo e a baixa absorção através da ingestão. Aumentos nas concentrações séricas de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (FA) podem ser achados diante da baixa perfusão hepática (Lathan; Thompson, 2018; Ramos *et al.*, 2022).

Quanto à avaliação eletrolítica, 80% dos casos apresentam hipercalemia, hiponatremia e hipocloremia, com a relação Na:K menor que 27. Quanto menor a relação, maior a especificidade para o hipoadrenocorticismo. A hipercalemia é outro achado, mas menos comum, e ainda com o mecanismo pouco esclarecido. A acidose metabólica pode ocorrer, estando relacionada à perda de água pela hiponatremia (Ramos *et al.*, 2022).

2.6. Eletrocardiografia e Diagnóstico por Imagem

As alterações em eletrocardiografia (ECG) não são patognomônicas para o hipoadrenocorticismo, mas sim, resultantes do aumento do potássio na corrente sanguínea, que leva a alterações específicas, tais como: pico de onda T, encurtamento do intervalo QT, aumento do intervalo PR e redução da amplitude da onda P. Também não há relação com o

grau da hipercalemia, pois há animais hipercalêmicos que não apresentam alterações importantes em ECG (Church, 2015).

Na ultrassonografia abdominal, é possível visibilizar as adrenais reduzidas de tamanho, bilateralmente, porém, é preciso um ultrassonografista com um mínimo de experiência (Church, 2015). Não é um exame essencial para o diagnóstico definitivo do hipoadrenocorticismo, porém, auxilia na definição dos diagnósticos diferenciais. Contudo, é utilizado na investigação inicial dos sinais gastrointestinais e se torna importante em casos de suspeita de doença infiltrativa nas adrenais, que não responde ao tratamento convencional (Lathan; Thompson, 2018).

Outro exame que pode auxiliar no diagnóstico, mas não é essencial, é a radiografia de tórax, que pode apresentar microcardia, redução do tamanho da veia cava caudal e/ou da artéria pulmonar lobar cranial. Todas estas alterações são decorrentes da hipovolemia. A radiografia também pode evidenciar um megaesôfago (Van Lanen; Sande, 2014).

2.7. Diagnóstico

Diante dos sinais clínicos e dos achados laboratoriais, o hipoadrenocorticismo é um diagnóstico diferencial importante para insuficiência renal, doenças gastrointestinais, como doença inflamatória intestinal, parasitismo intestinal e síndrome do vômito bilioso, e pancreatite aguda (Greeco, 2007; Galac, *et al.*, 2010). Os testes de função da adrenal são utilizados para confirmarem o diagnóstico do hipoadrenocorticismo.

O teste de resposta ao ACTH é o método padrão ouro para o diagnóstico da doença. Nele, dosa-se a concentração sérica do cortisol antes e após a administração do ACTH, (cerca de 1 a 2 horas depois). Em um paciente saudável, espera-se que após a estimulação, ocorra um aumento da concentração do cortisol (Vargas, 2015). Nesse teste, é realizada a administração do análogo sintético do ACTH (tetracosactrina ou cosintropina) na dose de 5µg/kg pelas vias intravenosa, intramuscular ou subcutânea. Mas, ressalta-se que em pacientes desidratados, a absorção fica comprometida, sendo preferencial a via intravenosa (Church, 2015; Ramos *et al.*, 2022). Recentemente, um estudo comprovou que a realização de dose baixa do ACTH (1µg/kg) possui resposta equivalente à administração de 5µg/kg (Botsford *et al.*, 2018), o que torna o exame economicamente viável. O uso de corticosteróides previamente, interfere na dosagem do cortisol. Caso seja necessário o uso antes da realização

do teste, prefere-se a dexametasona, que não tem reação cruzada com o cortisol, porém, tem o potencial de causar supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Resultados pós estimulação menores que 55nmol/L (2µg/dL) confirmam o diagnóstico (Ramos *et al.*, 2022).

A dosagem de cortisol basal é outro método diagnóstico de alta sensibilidade, mas é considerado de triagem, visto que possui baixa especificidade e pelo fato do cortisol sofrer flutuações ao longo do dia (Ramos *et al.*, 2022). Entretanto, um estudo mostrou que quanto menor a concentração sérica do cortisol, maior é a especificidade e menor é a sensibilidade. Desse modo, valores menores que 5,5nmol/L (0,2µg/dL), possuem sensibilidade de 81,6% e especificidade de 99,1%, ou seja, são valores preditivos positivos, enquanto valores menores que 55nmol/L (2µg/dL) apresentam sensibilidade de 99,4% e especificidade de 67% (Gold; Langlois; Refsal, 2016).

A mensuração do ACTH endógeno é um método confiável utilizado para diferenciar o hipoadrenocorticismos primário (com manifestação apenas de glicocorticóides) do secundário. Animais com a doença primária, apresentam concentração de ACTH aumentada, ou seja, maior que 66pmol/L, enquanto os que possuem a doença secundária, têm o ACTH abaixo do normal, menor que 7pmol/L, sendo que o valor de referência para a concentração do ACTH é de 15 a 45pmol/L. O que inviabiliza a utilização deste método é o cuidado com a amostra logo após a coleta, que precisa ter o plasma em tubo EDTA separado e congelado no tempo máximo de 30 minutos, devido a facilidade do ACTH em ser reduzido após a coleta (Church, 2015).

A proporção cortisol:ACTH (CAR), assim como renina:aldosterona (ARR), são métodos alternativos que avaliam a capacidade do organismo de produção de glicocorticóides e mineralocorticóides, respectivamente. Seus valores de referência variam entre 1,1 a 26,1 para CAR e 0,1 a 1,5 para ARR (Church, 2015). A CAR pode ser utilizada como diagnóstico definitivo para o hipoadrenocorticismos primário, por ser mais simples e por dispensar a necessidade de gasto com o ACTH sintético. Mas, deve-se ter o mesmo cuidado que a mensuração do ACTH endógeno (Lathan; Scott-Moncrieff; Wills, 2014).

Outros exames também são relatados para a investigação diagnóstica, como a relação cortisol:creatinina urinária, que é um exame rotineiro considerado de triagem, com a vantagem de ter menor influência das flutuações da concentração do cortisol no plasma e de ser um exame simples, que precisa apenas de uma amostra de urina. Pacientes com hipoadrenocorticismos apresentam valores menores que $1,4 \times 10^{-6}$. Valores acima dessa

referência, podem descartar a possibilidade do hipoadrenocorticism, devido à sensibilidade de 100% para esse *cut-off* (Del Baldo *et al.*, 2022). A combinação entre a contagem de eosinófilos, relação Na:K, FA induzida por corticosteróides, creatina fosfoquinase (CPK) e concentrações de ureia e albumina em conjunto já foram relatados por terem valor significativo para diferenciarem o hipoadrenocorticism de doenças que mimetizam o hipoadrenocorticism (Borin-Crivellenti *et al.*, 2017). Outros estudos também procuram validar novos exames para diagnóstico ou exclusão da doença, como a concentração urinária de sódio, mas que ainda precisa de uma população maior para melhores conclusões (Lennon; Hummel; Vaden, 2017).

2.8. Tratamento

2.8.1. Agudo

O tratamento agudo, ou seja, do animal descompensado, em crise Addisoniana, consiste em tratar as arritmias que ameaçam a vida, decorrentes da hipercalemia, repor fluídos, corrigir eletrólitos, acidose e hipoglicemia (Meeking, 2007).

A fluidoterapia agressiva é recomendada inicialmente, em casos graves de choque hipovolêmico. Antes, era unanimidade o uso de solução de cloreto de sódio a 0,9%, pela ausência de potássio. Contudo, atualmente, alguns clínicos preferem outros cristalóides, como a solução de ringer lactato, por ser mais alcalinizante e ajudar na correção da acidose, quando presente. Salienta-se também, que esse tipo de fluido é preferido em casos de hiponatremia grave, para que a correção do sódio seja gradativa e não ultrapasse a taxa de 0,5 mEq/kg/h, pelo risco de mielinólise, se reposto rapidamente (Lathan; Thompson, 2018). Outros profissionais, preferem o uso do cloreto de sódio a 0,9% nas primeiras horas, para reduzir mais rapidamente o potássio e depois, a substituição pelo ringer lactato (Van Lanen; Sande, 2014). A acidose, quando ocorre de forma leve a moderada (bicarbonato 13-17 mmol/L), pode ser corrigida apenas com fluidoterapia, mas, quando é considerada grave (bicarbonato <12 mmol/L ou pH<7,1), é necessária a reposição do bicarbonato (Klein; Peterson, 2010).

O manejo da hipercalemia é um dos principais objetivos, por ser um risco à vida do paciente, por conta da bradicardia e arritmias decorrentes, pois as alterações no ECG se iniciam a partir de 7 mEq/L. Em casos leves a moderados de hipercalemia, apenas a

fluidoterapia é suficiente para correção. Mas casos mais graves (potássio maior que 8-9 mEq/L), requerem algumas manobras (Lathan; Thompson, 2018). O uso de insulina regular tem a função de carrear o potássio para dentro da célula, junto à glicose e é relatado em intervalos de doses diferentes. Segundo Lathan e Thompson (2018), pode-se realizar 0,2-0,5U/kg pela via intravenosa, enquanto Van Lanen e Sande (2014) relatam o uso de 0,1-0,2U/kg pela mesma via. Devido ao risco de hipoglicemia, mesmo em pacientes com glicemia normal, realiza-se bolus de glicose 50% 0,5-1,0 mL/kg diluído (1:1 com solução fisiológica) e inicia-se infusão contínua de solução ringer lactato ou de cloreto de sódio a 0,9% com glicose, na diluição de 2,5 a 5%. O paciente precisa ter a glicemia monitorada a cada hora durante 6 horas, até possível suspensão da solução (Lathan; Thompson, 2018; Van Lanen; Sande, 2014). Outra manobra importante é a realização de gluconato de cálcio 10% como efeito cardioprotetor para antagonizar temporariamente os efeitos da hipercalemia grave. A administração é feita de 0,5-1,0 mL/kg, intravenosa, por 15 minutos, com monitorização por ECG (Klein; Peterson, 2010; Lathan; Thompson, 2018).

No paciente com suspeita de hipoadrenocorticismo, o uso de corticoides pode ser justificado para correção da hipoglicemia, hipotensão e alterações gastrointestinais. A dexametasona é uma boa escolha por não ter reação cruzada com o cortisol. Logo, não interferirá no diagnóstico e pode ser utilizada na dose de 0,25mg/kg intravenosa (IV) (Lathan; Thompson, 2018). Outras opções de corticoides, mas que interferem no diagnóstico, são a metilprednisolona (1-2mg/kg IV a cada 2-6 horas) e a hidrocortisona (2-4mg/kg IV a cada 8 horas ou em infusão contínua 0,5-0,625mg/kg/h), sendo que esta, também possui ação mineralocorticóide (Vargas, 2015). Geralmente, com 3 a 5 dias, o paciente pode ter todo o quadro reestabelecido.

2.8.2. Manutenção

Apenas dois fármacos são utilizados para reposição de mineralocorticóides domiciliar, a fludrocortisona na dose de 0,01 mg/kg via oral (VO) a cada 12 horas ou 0,02mg/kg VO a cada 24 horas e a desoxicorticosterona na dose inicial de 2,2mg/kg intramuscular (IM) a cada 25 dias. Enquanto isso, a reposição de glicocorticoide é realizada com prednisona/prednisolona na dose inicial de 0,1-0,25mg/kg/dia VO (Lathan; Thompson, 2018).

Recentemente, um estudo mostrou que a dose inicial de 2,2mg/kg de desoxicorticosterona foi desnecessária para a maioria dos cães da população estudada e que a dose de 1,1mg/kg pareceu ser segura e efetiva (Vincent *et al.*, 2021). Este fármaco, também foi considerado o preferido pelos veterinários da Europa Ocidental (Rebocho *et al.*, 2021). No Brasil, a medicação chegou ao mercado apenas ao final de 2021, portanto há pouca experiência com a medicação.

Quando é instituído o uso da desoxicorticosterona, é obrigatória a utilização de glicocorticoide, que ao longo dos retornos, pode ser reduzido até a dose mínima tolerada pelo paciente. Contudo, quando se faz uso de fludrocortisona, ao longo do acompanhamento, em 50% dos pacientes, é possível realizar completo desmame da prednisona/prednisolona, pois a própria fludrocortisona também possui ação glicocorticoide (Lathan; Thompson, 2018; Klein; Peterson, 2010). O ajuste das doses se dá nos retornos a cada 2-3 semanas, inicialmente. A dose da fludrocortisona deve ser ajustada quando há diminuição do sódio e aumento do potássio, ou até mesmo quando o sódio está normal e apenas o potássio está alterado. Após 2-3 semanas, nova dosagem sérica dos eletrólitos deve ser solicitada para avaliação. Enquanto isto, a dose de glicocorticoide é ajustada de acordo com o histórico do animal. Se apresentar letargia e inapetência, é sinal de hipocortisolismo e a dose deve ser aumentada. E se estiver com quadro de PU/PD, é sinal de hipercortisolismo e a medicação deve ser diminuída. Em situações de previsão de estresse, a dose do glicocorticoide deve ser aumentada de 2 a 4 vezes (Galac, *et al.*, 2010). Quando o animal é estabilizado, os retornos podem passar a ser realizados a cada 4 a 6 meses (Church, 2015). Quanto aos ajustes da desoxicorticosterona, as reavaliações devem ser realizadas a cada 14 dias e, de acordo com o sódio e potássio, é optado por aumentar ou diminuir a dose da medicação em 10-15%, ou então, aumentar ou reduzir o intervalo entre as aplicações em mais ou menos 2 dias (Klein; Peterson, 2010).

Nos casos de hipoadrenocorticism secundário ou do primário atípico, apenas a reposição de glicocorticóides se faz necessária, pois não há alteração mineralocorticoide (pode aparecer posteriormente no caso do atípico) (Klein; Peterson, 2010).

2.9. Prognóstico

O prognóstico é excelente, desde que a terapia seja seguida cuidadosamente. Os tutores precisam estar cientes da necessidade das medicações para o resto da vida e também do

acompanhamento periódico com o médico veterinário. Além disso, a maioria dos cães vai a óbito por conta de outra doença concomitante, e não propriamente pelo hipoadrenocorticismo (Kintzer; Peterson, 1997; Church, 2015).

3. RELATO DE CASO

Foi atendido no HV-UFMG, um cão, macho, 3 anos e 10 meses de idade, sem raça definida (SRD), massa corpórea de 11,45kg, não castrado, com queixa de insuficiência renal, diagnosticada por outra profissional, e sinais de fraqueza muscular há 18 dias, incoordenação motora, episódios similares a desmaios esporadicamente, hiporexia há 1 semana e anorexia há 4 dias. Apresentou quadro de vômito há 10 dias, com suspeita de corpo estranho, descartado em ultrassonografia abdominal. Há 3 dias, ficou internado para fluidoterapia. Sem histórico de quadro similar anteriormente.

Em anamnese, também foi relatada oligodipsia, oligúria e aquesia. Vacinação apenas antirrábica atualizada, desverminação atualizada há 3 meses, histórico de infestação por pulgas e carrapatos. O animal habitava em casa com quintal, com presença frequente de ratos e um contactante canino saudável. Era alimentado com ração super premium, além de frutas, sopa, suco e sorvete. A tutora levou o animal previamente em outro serviço veterinário no início dos sinais clínicos. Na ocasião, foi realizado hemograma e bioquímica sérica e prescrito prednisona 1mg/kg, uma vez ao dia, por 5 dias. Posteriormente, os exames hematológicos foram repetidos e o paciente apresentou alterações em perfil renal (ureia 342,07mg/dL e creatinina 6,92mg/dL), hematócrito (Ht) 23,5% e reticulócitos 217.160/ μ L. Também foram solicitadas sorologias para leishmaniose, que deram não reagentes, PCR para *Leptospira*, com resultado negativo, urinálise com densidade urinária 1,015.

No exame físico, apresentou frequência cardíaca (FC) de 68 batimentos por minuto, mucosas hipocoradas, desidratação de 5%, linfonodos não reativos, temperatura retal (TR) de 37,6°C, estado mental deprimido, fraqueza, resistência em se deambular, ataxia, propriocepção reduzida em membros torácico esquerdo e pélvico esquerdo, nervos cranianos sem alterações. Coletou-se sangue para hemograma, perfil bioquímico, reação em cadeia da polimerase (PCR) de *Babesia* e *Ehrlichia*, solicitada ultrassonografia abdominal, realizado teste de cinomose com amostra de urina, saliva, secreção ocular e nasal, com resultado

negativo, e indicada a internação. A tutora aceitou todas as recomendações. Inicialmente, suspeitou-se de hemoparasitose.

No hemograma (tabela 1), apresentou anemia normocítica normocrômica, com Ht 25%, reticulócitos 113.920 e 10% de neutrófilos hipersegmentados. No perfil bioquímico (tabela 2), azotemia, com ureia 389,32 mg/dL e creatinina 6,9 mg/dL, hiperalbunemia (4,57 g/dL), hipoglobulinemia (2,05 g/dL), amilase 5538,6U/L e glicose 141,7 mg/dL.

Tabela 1 – Resultados seriados dos hemogramas obtidos durante e após a internação.

| | 22/07/2022 | 24/07/22 | 04/08/22 | 18/08/22 |
|--|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Hemácias (milhões/mm³) | 3,56 | 3,53 | 3,61 | 6,02 |
| Hemoglobina (g%) | 7,55 | 7,39 | 8,95 | 13,3 |
| Hematócrito (%) | 25 | 21 | 26 | 41 |
| VCM (fl) | 70,22 | 59,49 | 72,02 | 68,11 |
| CHCM (%) | 30,20 | 35,19 | 34,42 | 32,44 |
| HCM (pg) | 21,21 | 20,93 | 24,79 | 22,09 |
| RDW (%) | 14,2 | 14,7 | 18,2 | 16,7 |
| Reticulócitos | 113.920 | 211.800 | - | - |
| Células eritróides nucleadas (%) | - | - | 11 | - |
| Leucócitos totais (/mm³) | 7140 | 11200 | 14324 | 7540 |
| Segmentados (/mm³) | 4426,8 | 9632 | 10456,5 | 5127,2 |
| Linfócitos (/mm³) | 1999,2 | 896,0 | 2578,3 | 1734,2 |
| Monócitos (/mm³) | 214,2 | 336,0 | 716,2 | 150,8 |
| Eosinófilos (/mm³) | 499,8 | 336,0 | 573,0 | 527,8 |
| Plaquetas (/mm³) | 688.000 | 604.000 | 520.000 | 400.000 |

Fonte: Da autora (2022).

A ultrassonografia abdominal apresentou em rins hiperecogenicidade difusa em região cortical, discreta redução de definição corticomedular, com manutenção da relação corticomedular e sinal de medular bilateral, adrenal esquerda hipotrofiada (figura 6) com dimensões em pólo caudal 0,33 cm, polo cranial 0,26 cm e comprimento 1,64 cm, e direita não visibilizada. O trato gastrointestinal não apresentou alterações, nem de espessura da parede e nem de motilidade.

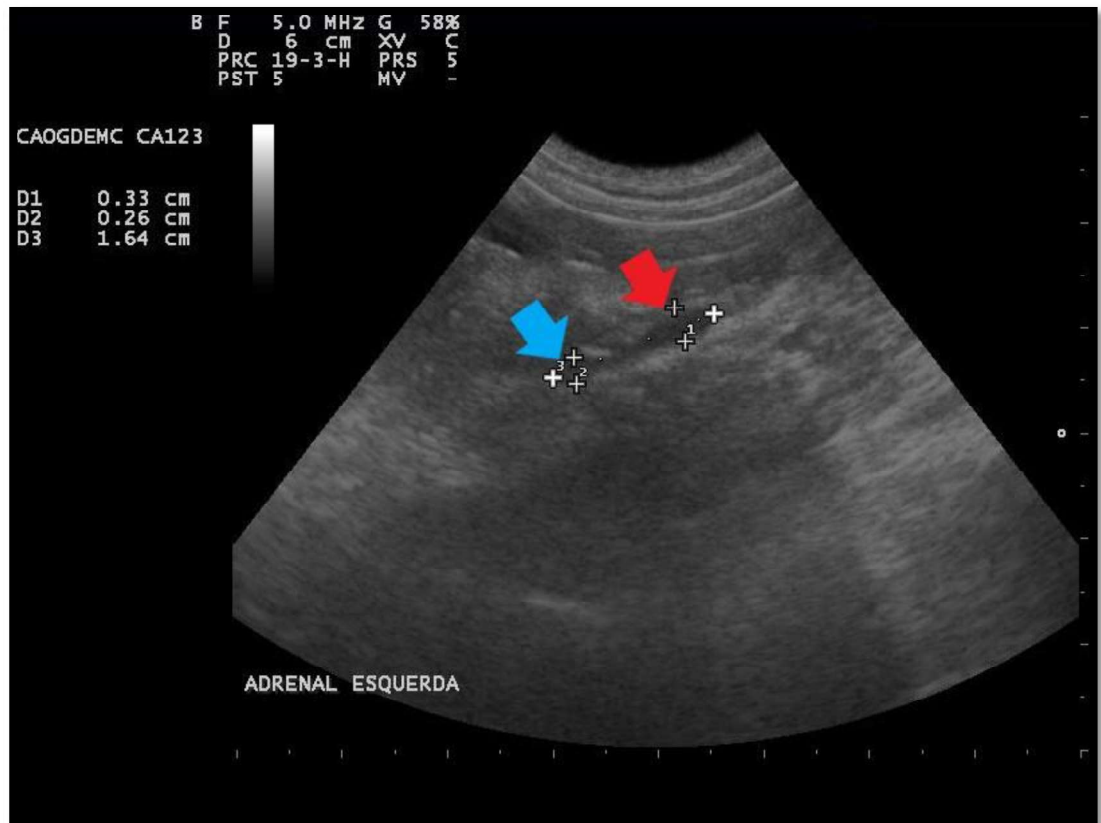


Figura 6 – Adrenal esquerda em ultrassonografia abdominal de um cão, macho, 3 anos e 10 meses, SRD, acometido com hipoadrenocorticismo. Polo cranial com medida de 0,26 cm, polo caudal 0,33 cm e comprimento de 1,64 cm. Seta azul: polo cranial da adrenal esquerda; seta vermelha: polo caudal da adrenal esquerda. Fonte: Da autora (2022).

No primeiro dia de internação (22/07/22), foi prescrito omeprazol 1mg/kg IV a cada 12 horas, por possibilidade de gastrite, prednisona 1mg/kg VO a cada 24 horas, por suspeita de glomerulonefrite, ondansetrona 0,5mg/kg IV a cada 8 horas, complexo B VO a cada 12 horas e fluidoterapia com ringer lactato em uma vez e meia a manutenção. Passada sonda vesical para monitoração de débito urinário, que deu 2,77 ml/kg/h. Auscultou-se sopro grau II em foco tricúspide. Não apresentou vômito, não se alimentou e não defecou.

No segundo dia de internação (23/07/22), foi coletada urina por sonda vesical para perfil urinário, com densidade urinária 1,014, RPCU 0,33, pH 6,5 e presença de uma cruz de cocos. O paciente se apresentou um pouco mais ativo e disposto ao passeio, porém, ainda com pouca ataxia. Foi reduzida a fluidoterapia para uma vez a manutenção, por estar bem hidratado e passou-se sonda nasogástrica para realização de alimentação com patê, de acordo com a requisição energética do paciente. O paciente não defecou e não apresentou êmese.

No terceiro dia de internação (24/07/22), paciente sem sonda nasogástrica, se alimentou espontaneamente de patê, apresentou marcha normal, sem ataxia. Devido à melhora

clínica rápida e progressiva, foram levantados mais dois diagnósticos diferenciais, sendo eles intoxicação e hipoadrenocorticismo. Pelo quadro clínico geral e exames complementares, a suspeita maior passou a ser o hipoadrenocorticismo. Foi coletado novo hemograma (tabela 1) e perfil bioquímico (tabela 2). Observaram-se declínio do Ht para 21%, com aumento dos reticulócitos e de neutrófilos hipersegmentados (20%), melhora da azotemia (uréia 115,02 mg/dL e creatinina 2,05 mg/dL). Em hemogasometria venosa (tabela 3), o paciente apresentou hiponatremia (Na 132 mmol/L), hipercalemia (K 6,9 mmol/L) e relação Na:K igual a 19. Além de acidose metabólica, com bicarbonato abaixo dos valores de referência. Trocou-se a fluidoterapia para cloreto de sódio a 0,9%, retirou-se a prednisona da prescrição, com o intuito de interferir menos na dosagem do cortisol basal e também se suspendeu o omeprazol, visto que paciente não apresentou sinais de gastrite em ultrassonografia abdominal.

Tabela 2 – Resultados seriados de bioquímica clínica obtidos durante e após internação.

| | 22/07/2022 | 24/07/22 | 04/08/22 |
|------------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| Ureia (mg/dL) | 389,32 | 115,02 | 65,8 |
| Creatinina (mg/dL) | 6,9 | 2,05 | 1,25 |
| ALT (U/L) | 55,4 | 58,4 | 74,3 |
| AST (U/L) | 29,1 | 42,6 | 41,4 |
| FA (U/L) | 22,5 | 16,9 | 14,4 |
| GGT (U/L) | 1,3 | 5,1 | 2,6 |
| Glicose (mg/dL) | 141,7 | 102,1 | 153,6 |
| Amilase (U/L) | 5538,6 | 2388,1 | 1621,0 |
| Proteína total (g/dL) | 6,62 | 7,35 | 8,13 |
| Albumina (g/dL) | 4,57 | 4,83 | 3,72 |
| Globulinas (g/dL) | 2,05 | 2,52 | 4,41 |

Fonte: Da autora (2022).

No quarto dia (25/07/22), foi coletado sangue para dosagem de cortisol basal e paciente teve alta hospitalar, apenas com complexo B na receita, até que saísse o resultado do cortisol.

Durante todos os dias de internação os parâmetros vitais variaram, mas notou-se FC, pressão arterial sistólica (PAS) e TR abaixo dos valores de referência ou no limite inferior. FC entre 72 e 120 batimentos por minuto, PAS entre 90 e 120 mmHg e TR entre 36,6 e 38,4°C. Não apresentou quadro de hipoglicemia, mesmo em anorexia.

Após a alta, a tutora relatou que paciente não quis comer e apresentou hematêmese e melena. Deu ondansetrona por conta própria e foi recomendado fazer uso de omeprazol 1mg/kg VO a cada 12 horas, por 7 dias.

Posteriormente, saiu a o resultado do PCR de *Babesia* e *Ehrlichia*, que deram negativos e a dosagem do cortisol basal por quimioluminescência que foi igual a 0,1161µg/dL. Diante deste resultado, foi prescrito prednisolona 0,2mg/kg VO a cada 24 horas e fludrocortisona 0,01 mg/kg VO a cada 12 horas. Também foi recomendado dobrar a dose da prednisolona em dias de possível estresse.

Tabela 3 – Resultados seriados de hemogasometria obtidos durante e após internação.

| | 24/07/2022 | 04/08/22 | 18/08/22 |
|---------------------------------|------------|----------|----------|
| pH | 7,339 | 7,429 | 7,493 |
| HCO₃ (mmol/L) | 15,6 | 18,3 | 20,6 |
| Na (mmol/L) | 132 | 130 | 133 |
| K (mmol/L) | 6,9 | 4,0 | 4,2 |
| iCa (mmol/L) | 1,43 | 1,29 | - |
| Cl (mmol/L) | - | - | 116 |
| Glu (mg/dL) | 109 | 126 | 113 |
| Relação Na:K | 19 | 32 | 31 |

Fonte: Da autora (2022).

O paciente retornou após 1 semana do início das medicações (04/08/22) e apresentou melhora significativa de todo o quadro. Estava ativo, com polifagia, normoquesia, normodipsia e normúria. Coletou-se sangue para hemograma, perfil bioquímico e hemogasometria, no qual houve discreta melhora do HT para 26%, normalização da ureia (65,8 mg/dL) e da creatinina (1,25 mg/dL). Manteve a hiponatremia (130 mmol/L) e normalizou o potássio (4,0 mmol/L) e a relação Na:K (32). Neste momento, o paciente não apresentou mais acidose metabólica e o bicarbonato foi normalizado. Foram mantidas as medicações nas mesmas dosagens.

Após 2 semanas do último retorno (18/08/22), paciente retornou para reavaliação. Estava com o comportamento normal, com normofagia, normodipsia, normoquesia e normúria. Coletou-se sangue apenas para hemograma e hemogasometria venosa, dos quais, não apresentou mais anemia, Ht subiu para 41%, aumentou discretamente o sódio (133 mmol/L) e o potássio (4,2 mmol/L), mantendo a relação Na:K em 31. Apresentou apenas discreto aumento do pH, com o bicarbonato dentro da normalidade. Neste dia, foi decidido reduzir a dose de prednisolona para 0,1mg/kg a cada 24 horas, por uso contínuo, com a recomendação de dobrar a dose em dias de possíveis situações estressantes.

Após isso, a tutora ainda não retornou para novas avaliações, mas é mantido contato e o paciente se apresenta clinicamente bem com as medicações.

4. DISCUSSÃO

A síndrome de Addison é uma doença pouco diagnosticada na clínica médica de animais de companhia. O fato de passar despercebida por muitos profissionais, devido aos seus sinais inespecíficos, pode ser fator contribuinte para a sua ocorrência ser incomum, como relatado por Greco (2007). As alterações do trato gastrointestinal são comuns em inúmeras doenças digestivas, inclusive de outros sistemas, o que torna a lista de diagnósticos diferenciais extensa. A azotemia é outro ponto que pode gerar dúvidas e induzir ao erro de considerar que seja de origem renal. Uma forma de diferenciar isto é a melhora rápida dos índices de ureia e creatinina apenas através da fluidoterapia (Klein; Peterson, 2010).

No hipoadrenocorticismo, geralmente os animais mais predispostos são os caninos, fêmeas, jovens e de algumas raças específicas (Church, 2015), neste relato, apenas a espécie e idade se encaixaram, o que evidencia que esses fatores não são totalmente preditivos para a doença.

As queixas principais dos tutores deste relato foram fraqueza, incoordenação motora, anorexia e vômitos, que são sinais inespecíficos e comuns do hipoadrenocorticismo, conforme Klein e Peterson (2010). Posteriormente, o paciente passou a apresentar sinais de sangramento gastrointestinal (hematêmese e melena), que estão relacionados à deficiência de cortisol, neste caso, possivelmente por disfunção da parede mucosa, que gerou ulceração gástrica (Van Lanen; Sande, 2014).

Segundo Klein e Peterson (2010), a hipoglicemia, ocasionada pela deficiência de cortisol, se apresenta em cerca de 22% dos cães com o hipoadrenocorticismo primário, uma frequência baixa, estando o paciente do relato dentro dos outros 78% dos animais.

A anemia do paciente foi normocítica normocrômica, porém, com bom grau de regeneração, pela presença de reticulócitos e células eritróides nucleadas no hemograma. Inicialmente, não se suspeitou de hemorragia gastrointestinal, porém, após a alta, tutora relatou que o paciente teve um episódio de hematêmese e melena, o que confirmou a perda de sangue gastrointestinal, justificando o grau de regeneração apresentado em hemogramas (Van Lanen; Sande, 2014). Após o início da suplementação de glicocorticoide com a prednisolona,

houve evolução gradativa do aumento de eritrócitos circulantes, possivelmente, devido à melhora dos sinais gastrointestinais associada à estimulação da produção pela medula óssea.

Na bioquímica sérica, o animal apresentou uma azotemia mais grave, que apenas a desidratação de 5% não explicaria os valores encontrados. Esta azotemia se deu pela hipoperfusão renal decorrente de hipovolemia, uma vez que no hipoadrenocorticismo se perde muita água pela incapacidade de reabsorção de sódio, que deixa a urina mais diluída, o que explica também a densidade urinária mais baixa 1,015 no serviço externo e 1,014 durante a internação, enquanto recebia fluidoterapia (Church, 2015). Um aspecto importante para se afirmar que a azotemia não foi de origem renal, é o fato de o paciente ter respondido bem à fluido e normalizado rapidamente os valores de ureia e creatinina (Klein; Peterson, 2010). Quanto à concentração sérica de albumina, segundo Klein e Peterson (2010), é comum haver hipoalbuminemia, por má absorção do trato gastrointestinal e, neste relato, ocorreu o contrário, a hiperalbuminemia, com um relato na literatura, mas sem uma explicação definida (Saito *et al.*, 2002).

Quanto à deficiência de aldosterona, o paciente apresentou as alterações esperadas de um hipoadrenocorticismo primário típico, como a hipercalemia e a hiponatremia. Além disto, a relação Na:K foi 19, mesmo após 2 dias de fluidoterapia, o que sugere que se a hemogasometria tivesse sido realizada no primeiro dia de internação, provavelmente, a razão seria menor. E razões menores que 15, sugerem fortemente o hipoadrenocorticismo (Klein; Peterson, 2010).

A bradicardia, hipotensão e hipotermia também são alterações do exame físico que podem ocorrer na síndrome de Addison e foram alterações encontradas no animal relatado, com melhora clínica progressiva (Vargas, 2015).

A ultrassonografia abdominal, caso seja realizada por um profissional experiente, pode apresentar dimensões reduzidas, principalmente em polo caudal. Há na literatura, valores de referência de acordo com o peso dos animais e, segundo Soulsby *et al.* (2014), animais saudáveis entre 10 e 30kg, devem possuir a largura da adrenal menor que 0,68cm, mas não foi relatado um valor mínimo. Contudo, um estudo mais recente de Melián, *et al.* (2021), demonstrou que o polo caudal da adrenal esquerda de 86 cães saudáveis com mais de 10 kg e menos de 20 kg, mediu entre 0,38-0,46 cm, enquanto o polo cranial mediu entre 0,36-0,42 cm. No caso do paciente relatado, o polo caudal mediu 0,33 cm e o polo cranial mediu 0,26 cm, valores inferiores aos de um animal saudável.

Para o animal relatado, não foi realizado o teste de estimulação com ACTH, que é o mais apropriado para o diagnóstico da doença (Ramos *et al.*, 2022). Foi realizada apenas a dosagem de cortisol basal que, pelo resultado obtido (0,1161µg/dL), de acordo com Gold, Langlois e Refsal (2016), é um valor altamente específico, pois no estudo deles, valores de cortisol basal menores que aproximadamente 0,2µg/dL, possuem 99,1% de especificidade.

Após 1 semana do início do tratamento, o animal havia apresentado melhora clínica, na relação Na:K, no pH e bicarbonato, e depois de 3 semanas do início da terapia, todos os eletrólitos haviam normalizado, porém, o pH teve discreto aumento, sem alteração do bicarbonato. A alteração do pH pode estar relacionada a não ter sido realizada a correção no hemogasômetro para a temperatura corporal do paciente no momento da coleta. A decisão por administrar a fludrocortisona duas vezes ao dia, ao invés de uma vez ao dia, parece ser uma melhor opção na estabilização mais rápida do paciente, como relatado por Roberts, Boden e Ramsey (2016), e corroborou numa evolução satisfatória do caso apresentado.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O histórico de alterações gastrointestinais, fraqueza e tremores, associado aos achados laboratoriais de anemia, azotemia, redução da relação Na:K e de parâmetros que evidenciam hipotensão, bradicardia e hipotermia, são fortes indícios da doença. A dosagem do cortisol basal se faz importante como triagem e até mesmo como método diagnóstico definitivo, a depender do resultado obtido.

A reposição de mineralocorticóides e glicocorticóides são essenciais e oferecem ao paciente qualidade de vida, com um prognóstico favorável à doença. O uso da fludrocortisona permite remissão completa dos sinais clínicos, com possibilidade de desmame da prednisona/prednisolona.

Por fim, o hipoadrenocorticismo necessita de um olhar mais atento dos médicos veterinários. O fato de ser incomum, de acordo com a literatura, pode ser apenas um alerta de que é subdiagnosticado.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAUMSTARK, M. E. *et al.* Evaluation of aldosterone concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 28, n. 1, p. 154–159, 2014.
- BEHREND, E. N. Canine hyperadrenocorticism. In: FELDMAN, E. C. *et al.* *Canine and Feline Endocrinology*. 4. ed., St. Louis:Elsevier, 2015. Vol. 1, cap. 10, p. 377-451.
- BIRCHARD, S. J. Adrenalectomy. In: SLATTER, D. *Textbook of Small Animal Surgery*. 3. ed., Philadelphia:Saunders, 2003. Vol 2, cap. 117, p. 1694-1699.
- BOAG, A. M.; CATCHPOLE, B. A review of the genetics of hypoadrenocorticism. *Topics in Companion Animal Medicine*, v. 29, n. 4, p. 96–101, 2014.
- BORIN-CRIVELLENTI, S. *et al.* Use of a combination of routine hematologic and biochemical test results in a logistic regression model as a diagnostic aid for the diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v. 78, n. 10, p. 1171–1181, 2017.
- BOTSFORD, A. *et al.* Low-dose ACTH stimulation testing in dogs suspected of hypoadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 32, n. 6, p. 1886–1890, 2018.
- BOYSEN, S. R. *Fluid and Electrolyte Therapy in Endocrine Disorders: Diabetes Mellitus and Hypoadrenocorticism*. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, v. 38, n. 3, p. 699–717, 2008.
- CARTWRIGHT, J. A. *et al.* Polyglandular endocrinopathy type II (Schmidt's syndrome) in a Doberman pinscher. *Journal of Small Animal Practice*, v. 57, n. 9, p. 491–494, 2016.
- CHURCH, D. B. Hipoadrenocorticism em Cães. In: MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. *Manual de Endocrinologia em Cães e Gatos*. 4. ed. São Paulo: Roca, 2015. Vol 1, cap. 15, p. 240-253.
- DEL BALDO, F. *et al.* Urinary cortisol-creatinine ratio in dogs with hypoadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 36, n. 2, p. 482–487, 2022.
- FURUKAWA, S. *et al.* A case of canine polyglandular deficiency syndrome with diabetes mellitus and hypoadrenocorticism. *Veterinary Sciences*, v. 8, n. 3, p. 1–6, 2021.
- GALAC, S. *et al.* Adrenals. In: RIJNBERK, A.; KOOISTRA, H. S. *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats: An Illustrated Text*. 2. ed. Hannover: Schluterche, 2010. Vol 1, cap. 4, p. 93-154.
- GOFF, J. P. Sistema Endócrino. In: REECE, W. O. *Dukes: Fisiologia dos Animais Domésticos*. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. Vol. 1, cap. 51, p. 1351-1431.

GOLD, A. J.; LANGLOIS, D. K.; REFSAL, K. R. *Evaluation of Basal Serum or Plasma Cortisol Concentrations for the Diagnosis of Hypoadrenocorticism in Dogs*. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 30, n. 6, p. 1798–1805, 2016.

GRECO, D. S. *Hypoadrenocorticism in Small Animals*. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 22, n. 1, p. 32–35, 2007.

HAUCK, C. *et al.* *Prevalence and characterization of hypoadrenocorticism in dogs with signs of chronic gastrointestinal disease: A multicenter study*. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 34, n. 4, p. 1399–1405, 2020.

HWANG, S. Y. *et al.* *Autoimmune polyendocrine syndrome with hypoadrenocorticism and diabetes mellitus in a dog: A rare case*. *Veterinary Medicine and Science*, v. 7, n. 6, p. 2120–2123, 2021.

KIMURA, Y. *et al.* *A case of canine hypoadrenocorticism needing blood transfusion for severe acute anemia due to gastrointestinal hemorrhage*. *Journal of Veterinary Medical Science*, v. 82, n. 1, p. 31–34, 2020.

KINTZER, P. P.; PETERSON, M. E. *Primary and secondary canine hypoadrenocorticism*. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, v. 27, n. 2, p. 349–357, 1997a.

KINTZER, P. P.; PETERSON, M. E. *Treatment and long-term follow-up of 205 dogs with hypoadrenocorticism*. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, v. 11, n. 2, p. 43–49, 1997b.

KLEIN, B. G. *Glândulas Endócrinas e Suas Funções*. In: KLEIN, B. G. *Cunningham: Tratado de Fisiologia Veterinária*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Saunders, 2014. Vol. 1, cap 34, p. 935-1016.

KLEIN, S. C.; PETERSON, M. E. *Canine hypoadrenocorticism: Part I*. *Canadian Veterinary Journal*, v. 51, n. 2, p. 63–69, 2010.

KLEIN, S. C.; PETERSON, M. E. *Canine hypoadrenocorticism: Part II*. *Canadian Veterinary Journal*, v. 51, n. 2, p. 179–184, 2010.

KONIG, H. E.; LIEBICH, H. G. *Glândulas endócrinas*. In: KONIG, H. E.; LIEBICH, H. G. *Anatomía de los Animales Domésticos: Texto y atlas en color*. 2. ed. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana, 2005. Vol. 2, cap 15, p. 277-286.

KREISSLER, J. J. LANGSTON, C.E. *A Case of Hyporeninemic Hypoaldosteronism in the Dog*. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 25, p. 944-948.

LATHAN, P.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C.; WILLS, R. W. *Use of the Cortisol-to-ACTH Ratio for Diagnosis of Primary Hypoadrenocorticism in Dogs*. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 28, n. 5, p. 1546–1550, 2014.

LATHAN, P.; THOMPSON, A. L. *Management of hypoadrenocorticism (Addison's disease)*

- disease) in dogs*. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, v. Volume 9, p. 1–10, 2018.
- LENNON, E. M.; HUMMEL, J. B.; VADEN, S. L. *Urine sodium concentrations are predictive of hypoadrenocorticism in hyponatraemic dogs: a retrospective pilot study*. *Journal of Small Animal Practice*, v. 59, n. 4, p. 228–231, 2018.
- LOBETTI, R. G. *Hyperreninaemic hypoaldosteronism in a dog*. *Journal of the South African Veterinary Association*, v. 69, n. 1, p. 33–35, 1998.
- LYNGBY, J. G.; SELTON, R. K. *Hypoadrenocorticism mimicking protein-losing enteropathy in 4 dogs*. *Canadian Veterinary Journal*, v. 57, p. 757-760.
- MEEKING, S. *Treatment of Acute Adrenal Insufficiency*. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 22, n. 1, p. 36–39, 2007.
- MELIÁN, Carlos *et al.* *Ultrasound evaluation of adrenal gland size in clinically healthy dogs and in dogs with hyperadrenocorticism*. *Veterinary Record*, v. 188, n. 8, p. 1-9, 2021.
- MOURA, F. T. B. *Hiperadrenocorticismo canino: abordagem diagnóstica e terapêutica*. 2015. 91f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa.
- PLATT, S. R. *et al.* *Secondary hypoadrenocorticism associated with craniocerebral trauma in a dog*. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 35, n. 2, p. 117–122, 1999.
- PLUMB, D. C. Trilostane. In: PLUMB, D. C. *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 7. ed. Stockholm: PharmaVet Inc, 2011. Vol. 1, p. 3539-3545.
- RAMOS, P. J. G. *et al.* *Diagnosis of canine spontaneous hypoadrenocorticism*. *Canine Medicine and Genetics*, v. 9, n. 1, p. 1–13, 2022.
- REBOCHO, R. *et al.* *Use of deoxycorticosterone pivalate by veterinarians: A western european survey*. *Veterinary Sciences*, v. 8, n. 11, 2021.
- ROBERTS, E.; BODEN, L. A.; RAMSEY, I. K. *Factors that affect stabilisation times of canine spontaneous hypoadrenocorticism*. *Veterinary Record*, v. 179, n. 4, 2016.
- SAITO, M. *et al.* *Muscle cramps in two standard poodles with hypoadrenocorticism*. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 38, n. 5, p. 437–443, 2002.
- SCHOFIELD, I. *et al.* *Hypoadrenocorticism in dogs under UK primary veterinary care: frequency, clinical approaches and risk factors*. *Journal of Small Animal Practice*, v. 62, n. 5, p. 343–350, 2021.
- SCOTT-MONCRIEFF; J. C. R. Hypoadrenocorticism. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat*. 7. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2010. Vol 2, cap. 294, p. 1558-1576.

SIMERDOVA, V.; HAJEK, I.; SCHANILEC, P. *Addisonian crisis in a dog treated with phenobarbitone*. Australian Veterinary Journal, v. 93, n. 4, p. 105–108, 2015.

SOULSBY, S. N. *et al.* *Ultrasonographic evaluation of adrenal gland size compared to body weight in normal dogs*. Veterinary Radiology and Ultrasound, v. 00, n. 0, p. 1–10, 2014.

VAN LANEN, K.; SANDE, A. *Canine hypoadrenocorticism: Pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Topics in Companion Animal Medicine, v. 29, n. 4, p. 88–95, 2014.

VARGAS, A. M. Hipoadrenocorticism. In: JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. *Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos*. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. Vol. 2, cap. 189, p. 5147-5169.

VINCENT, A. M. *et al.* *Low-dose desoxycorticosterone pivalate treatment of hypoadrenocorticism in dogs: A randomized controlled clinical trial*. Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 35, n. 4, p. 1720–1728, 2021.