

**MARIANA CHÍCHARO MANSINHOS AMEIXA**

**HIPOADRENOCORTICISMO CANINO:**

**Revisão de literatura e descrição de 4 casos clínicos**

**Orientador:** Professora Doutora Rute Teixeira

**Coorientador:** Dr. Pedro Morais de Almeida

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

**Faculdade de Medicina Veterinária**

**Lisboa**

**2021**

**MARIANA CHÍCHARO MANSINHOS AMEIXA**

**HIPOADRENOCORTICISMO CANINO:**  
**Revisão de literatura e descrição de 4 casos clínicos**

Dissertação defendida em provas públicas para 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 29 de Janeiro de 2021, com o Despacho de Nomeação de Júri Nº 12/2021, de 14 de Janeiro de 2021 com a seguinte composição:

Presidente: Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Professor Doutor Carlos Viegas

Orientador: Professora Doutora Rute Teixeira

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

**Faculdade de Medicina Veterinária**

**Lisboa**

**2021**

Ao meu pai.

Ao avô João.

Obrigada.

## Agradecimentos

A todos os colaboradores e docentes da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidade e Tecnologias pela dedicação, exigência e profissionalismo que sempre demonstraram ao longo destes seis anos.

À Professora Rute, minha orientadora, pela disponibilidade e ajuda na realização da dissertação.

Ao Professor Pedro Almeida, pela ajuda na escolha do tema e pelo apoio na realização. Obrigada também por ao longo destes anos ser uma inspiração e por me ensinar que a excelência nos cuidados terá de ter por base a excelência nos conhecimentos.

À Dr<sup>a</sup> Isa e ao Dr André por me receberem tão bem na vossa casa e por me terem permitido ser, também, parte desta família. Obrigada pelo carinho, pela paciência e pela confiança que depositaram e depositam em mim todos os dias.

À minha família, principalmente à minha mãe, pelo exemplo que é de superação e por acreditar, até mais do que eu própria, que este dia chegaria. Obrigada pelo apoio, pelo carinho e por me motivares sempre a seguir os meus sonhos. Obrigada por teres sido pai e mãe mesmo nos dias mais difíceis.

Ao meu irmão e à Fá por terem sido sempre a minha maior claque, por me ouvirem nos dias maus. Obrigada por terem cuidado tão bem do Pantufa e do Óscar na minha ausência.

À minha pessoa, o Fábio. Obrigada por acreditares que era possível, por me teres acompanhado nesta aventura. Obrigada por me apoiares todos os dias, por me fazeres acreditar que eu era capaz e, principalmente, obrigada por entenderes a minha ausência e mesmo assim nunca me deixares desistir.

Aos meus avós Anabela e António pois sem eles a realização deste sonho nunca teria sido possível.

À minha querida Avó Augusta por me ensinar desde sempre o valor do trabalho.

À Zezinha pela amizade de sempre.

À Bia, a minha grande companheira nesta viagem. Obrigada por teres sido sempre a psicóloga de serviço, pelas intermináveis horas de Skype, pelos bons argumentos que destes para os meus vídeos, por viveres sempre as minhas vitórias como se fossem tuas.

À Casaca, por tudo e por ser para sempre.

À Dani, pela amizade e por me mostrar que nem sempre a primeira opinião é válida. Obrigada por me teres ensinado tanto em tão pouco tempo.

Ao Vaillant por estar sempre presente, pela amizade e companheirismo.

Ao Bruno e à Yaiza por terem sido os melhores colegas/professores, por me terem proporcionado o melhor estágio. Obrigada pelos ensinamentos, pela paciência nas minhas crises existenciais e pela vossa amizade.

À Rita, pela confiança, pela ajuda nas noites do demónio, por ter tornado tudo mais fácil.

À Calado, à Azinhais à VB e à Ana Lu pela amizade, apoio, pela calma que me transmitem, pela orientação e confiança.

Por fim, ao Pantufa, ao Óscar e ao Trigo por serem a minha motivação de todos os dias.

## Resumo

Esta dissertação foi realizada no âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias e teve como objetivo o desenvolvimento do tema Hipoadrenocorticismo canino. Inclui uma revisão bibliográfica extensa sobre o tema e apresentação e discussão de 4 casos clínicos.

O Hipoadrenocorticismo primário canino decorre da falha ou incapacidade da glândula adrenal em secretar hormonas esteroides. Em cerca de 95% dos casos, os animais apresentam simultaneamente défice de glucocorticoides, principalmente cortisol, e de mineralocorticoides, principalmente aldosterona. Em casos mais raros, apenas cerca de 5% a 10% dos cães com Hipoadrenocorticismo primário, não apresentam alterações eletrolíticas, mesmo com a diminuição ou ausência de síntese de mineralocorticoides.

Apesar de ser considerado incomum, ou sub-diagnosticado, a sua relevância prende-se, por um lado, com a mortalidade/morbilidade que lhe está associada na ausência de um diagnóstico definitivo válido e tratamento adequado e, por outro lado, com o prognóstico favorável quando há cumprimento do plano terapêutico. Adicionalmente, sendo considerado como o grande imitador da medicina interna, o seu diagnóstico pode configurar um verdadeiro desafio clínico pela ampla variedade e inespecificidade dos sinais clínicos com que os animais podem surgir.

Neste relatório, são apresentados quatro casos com apresentações clínicas diferentes. No entanto, todos os animais se mantiveram estáveis com o plano terapêutico instituído. Apenas em um dos casos descritos ocorreu recidiva dos sinais clínicos por agudização da doença, resultante da interrupção do tratamento. O grande desafio destes pacientes estará relacionado com a precocidade do diagnóstico, estabilização e ajuste das crises agudas e na capacidade de manter o tutor dedicado no cumprimento da terapêutica crónica necessária.

**Palavras-chave:** Endocrinopatia; Hipoadrenocorticismo canino; Addison; glândula adrenal; glucocorticoides; mineralocorticoides.

## ***Abstract***

This dissertation was written in order to complete the Integrated Master's Degree in Veterinary Medicine of Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias and discusses canine Hypoadrenocorticism. Includes an extensive bibliographic review on the topic, as well as presentation and discussion of 4 case-studies.

Primary canine hypoadrenocorticism results from the failure or inability of the adrenal gland to secrete steroid hormones. In about 95% of cases, animals are simultaneously deficient in glucocorticoids, mainly cortisol and mineralocorticoids, mostly aldosterone. In more rare cases, only about 5% to 10% of dogs with primary hypoadrenocorticism do not show electrolyte changes, even with the decrease or absence of mineralocorticoid synthesis.

Despite being considered unusual, or underdiagnosed its relevance is related on the one hand, to the mortality/morbidity associated with it in the absence of a valid definitive diagnosis and adequate treatment and, on the other hand, to the favorable prognosis when there is compliance with the therapeutic plan. In addition, being considered the great pretender of internal medicine, its diagnosis can be a real clinical challenge due to the wide variety and non-specificity of the clinical signs with which animals can appear.

In this report, four cases with different clinical presentations are presented. However, all animals remained stable with the established therapeutic plan. Only in one case was described recurrence of clinical signs, resulting from the interruption of treatment. The big challenge of these patients will be related to the early diagnosis, stabilization and adjustment of acute crises and the ability to keep the tutor dedicated to fulfilling the necessary chronic therapy.

**Keywords:** Endocrinopathy; Canine hypoadrenocorticism; Addison; adrenal gland; glucocorticoids; mineralocorticoids.

## Abreviaturas e Siglas

ACE - enzima conversora de angiotensina, do inglês *Angiotensin converting enzyme*

ACTH – Hormona adrenocorticotrófica

AFAST - *Abdominal Focused Assessment Sonography for Trauma*

ALP - Fosfatase Alcalina

BAS - basófilos

BID – duas vezes ao dia, do latim *bis in die*

Bpm – batimentos por minuto

CAMV – Centro de Atendimento Médico Veterinário

CAR- rácio Cortisol/ACTH

CRH - hormona libertadora da corticotrofina

CRI – taxa de infusão contínua, do inglês *Constant Rate Infusion*

DA – Doença de Addison

DOCP – pivalato de desoxicorticosterona, do inglês *desoxycorticosterone pivalate*

DU - densidade urinária

ECG – eletrocardiograma

EDTA - ácido etilenodiaminotetracético

EOS – eosinófilos

ERI – eritrócitos

EOS – eosinófilos

ERI – eritrócitos

FC – frequência cardíaca

FR – frequência respiratória

GPT - Transaminase Glutâmica Pirúvica, do inglês *Glutamic Pyruvic Transaminase*

HpAC – Hipoadrenocorticismo

HTC - hematócrito

HVBA – Hospital Veterinário do Baixo Alentejo

IM – via de administração intramuscular

IV – via de administração intravenosa

LDL - lipoproteínas de baixa densidade, do inglês *Low Density Lipoprotein*

LEU – leucócitos

LIN – linfócitos

MCH – hemoglobina corpuscular Média

MCHC – concentração da hemoglobina corpuscular média

MCV – volume corpuscular médio

MON – monócitos

MPV – volume plaquetário médio

NEU – neutrófilos

Na:K - rácio sódio potássio

PAD – pressão arterial diastólica

PAM – pressão arterial média

PAS – pressão arterial sistólica

PO – por via oral, do latim *Per Os*

PRA – atividade da renina plasmática, do inglês *plasma renin activity*

RDWc – amplitude de distribuição dos eritrócitos, do inglês *red cell distribution width*

Rpm – respirações por minuto

RZ – Razão

SC – via de administração subcutânea

SID – uma vez ao dia, do latim *semel in die*

SRAA - sistema renina-angiotensina-aldosterona

TID – três vezes ao dia, do latim *ter in die*

TRC – tempo de repleção capilar

## Lista de Unidades e Símbolos

- – menos
- % Percentagem
- ® – marca registada
- + – mais
- ± – mais ou menos
- > – maior
- < – menor
- = – igual
- ≤ – menor ou igual
- ≥ – maior ou igual
- fl – fentolitro
- g – grama
- g/dl – gramas por decilitro
- g/l – gramas por litro
- Kg – quilograma
- mEq – miliequivalente
- mEq/L – miliequivalente por litro
- Mg – miligrama
- mg/dl – miligrama por decilitro
- mg/kg – miligrama por quilograma
- ml – mililitro
- ml/kg – mililitro por quilograma
- mmHg – milímetro de mercúrio
- °C – graus Celsius
- UI/kg – unidade internacional por quilograma
- µg/dL – micrograma por decilitro
- µg/kg – micrograma por quilograma

## Índice Geral

|          |                                                       |    |
|----------|-------------------------------------------------------|----|
| 1.       | Estágio Curricular.....                               | 19 |
| 2.       | Introdução.....                                       | 25 |
| 2.1.     | Enquadramento histórico.....                          | 25 |
| 3.       | Glândula Adrenal.....                                 | 26 |
| 3.1.     | Localização anatómica .....                           | 26 |
| 3.2.     | Histologia e função.....                              | 27 |
| 3.2.1.   | Córtex Adrenal .....                                  | 27 |
| 3.2.2.   | Medula Adrenal .....                                  | 28 |
| 3.3.     | Produção, Regulação e Função de corticosteroides..... | 28 |
| 3.3.1.   | Glucocorticoides.....                                 | 28 |
| 3.3.2.   | Mineralocorticoides .....                             | 29 |
| 4.       | Hipoadrenocorticismo .....                            | 30 |
| 4.1.     | Epidemiologia.....                                    | 30 |
| 4.2.     | Etiopatogenia .....                                   | 31 |
| 4.2.1.   | Hipoadrenocorticismo primário.....                    | 31 |
| 4.2.2.   | Hipoadrenocorticismo secundário .....                 | 32 |
| 4.3.     | Apresentação Clínica.....                             | 33 |
| 4.3.1.   | Anamnese .....                                        | 33 |
| 4.3.2.   | Sinais clínicos e exame físico.....                   | 33 |
| 4.4.     | Meios Complementares De Diagnóstico .....             | 34 |
| 4.4.1.   | Alterações Laboratoriais.....                         | 34 |
| 4.4.1.1. | Hemograma .....                                       | 34 |
| 4.4.1.2. | Análises Bioquímicas e Ionograma .....                | 34 |
| 4.4.1.3. | Urianálise.....                                       | 36 |
| 4.4.2.   | Imagiologia.....                                      | 37 |
| 4.4.2.1. | Radiologia.....                                       | 37 |
| 4.4.2.2. | Ecografia.....                                        | 37 |
| 4.4.3.   | Pressão Arterial e Eletrocardiograma.....             | 38 |
| 4.4.3.1. | Pressão Arterial .....                                | 38 |
| 4.4.3.2. | Eletrocardiograma .....                               | 38 |
| 4.4.4.   | Teste Endócrinos .....                                | 39 |
| 4.4.4.1. | Medição da concentração de cortisol basal .....       | 39 |

|          |                                                |    |
|----------|------------------------------------------------|----|
| 4.4.4.2. | Teste de estimulação com ACTH.....             | 39 |
| 4.4.4.3. | Medição da concentração de ACTH endógeno ..... | 40 |
| 4.4.4.4. | Rácio Cortisol-ACTH.....                       | 40 |
| 4.4.4.5. | Doseamento de Aldosterona.....                 | 41 |
| 4.5.     | Tratamento.....                                | 42 |
| 4.5.1.   | Crise Adrenal Aguda .....                      | 42 |
| 4.5.2.   | Manutenção .....                               | 46 |
| 4.6.     | Monitorização Do Tratamento .....              | 49 |
| 4.7.     | Informações Adicionais Ao Proprietário .....   | 49 |
| 4.8.     | Prognóstico .....                              | 50 |
| 5.       | Materiais e Métodos .....                      | 51 |
| 6.       | Casos Clínicos .....                           | 52 |
| 6.1.     | Caso clínico 1 – Garota .....                  | 52 |
| 6.1.1.   | Paciente.....                                  | 52 |
| 6.1.2.   | História Clínica.....                          | 52 |
| 6.1.3.   | Exame de Estado Geral .....                    | 52 |
| 6.1.4.   | Exame neurológico dirigido .....               | 53 |
| 6.1.5.   | Lista de problemas.....                        | 53 |
| 6.1.6.   | Diagnósticos Diferenciais.....                 | 53 |
| 6.1.7.   | Plano .....                                    | 53 |
| 6.1.8.   | Meios complementares de diagnóstico.....       | 53 |
| 6.1.8.1. | Hemograma .....                                | 53 |
| 6.1.8.3. | Ionograma.....                                 | 54 |
| 6.1.8.4. | Medição da pressão arterial .....              | 55 |
| 6.1.8.5. | Monitorização eletrocardiográfica.....         | 55 |
| 6.1.8.6. | Teste estimulação com ACTH.....                | 55 |
| 6.1.9.   | Diagnóstico Definitivo .....                   | 55 |
| 6.1.10.  | Tratamento.....                                | 55 |
| 6.1.11.  | Evolução .....                                 | 56 |
| 6.2.     | Caso Clínico 2 – Lucy .....                    | 59 |
| 6.2.1.   | Paciente.....                                  | 59 |
| 6.2.2.   | História Clínica.....                          | 59 |
| 6.2.3.   | Exame de Estado Geral .....                    | 59 |
| 6.2.4.   | Exame ortopédico dirigido .....                | 60 |

|          |                                                            |    |
|----------|------------------------------------------------------------|----|
| 6.2.5.   | Exame neurológico dirigido .....                           | 60 |
| 6.2.6.   | Lista de problemas.....                                    | 60 |
| 6.2.7.   | Diagnósticos Diferenciais.....                             | 60 |
| 6.2.8.   | Plano .....                                                | 60 |
| 6.2.9.   | Meios complementares de diagnóstico.....                   | 61 |
| 6.2.9.1. | Análises Bioquímicas .....                                 | 61 |
| 6.2.9.2. | Ionograma.....                                             | 61 |
| 6.2.9.3. | Eletrocardiograma .....                                    | 61 |
| 6.2.9.4. | Medição da pressão arterial .....                          | 61 |
| 6.2.9.5. | Teste estimulação com ACTH.....                            | 62 |
| 6.2.9.6. | Diagnóstico Definitivo .....                               | 62 |
| 6.2.9.7. | Tratamento.....                                            | 62 |
| 6.2.10.  | Evolução .....                                             | 63 |
| 6.3.     | Caso Clínico 3 – Cenhor.....                               | 66 |
| 6.3.1.   | Paciente.....                                              | 66 |
| 6.3.2.   | História Clínica.....                                      | 66 |
| 6.3.3.   | Exame de Estado Geral .....                                | 67 |
| 6.3.4.   | Lista de problemas.....                                    | 67 |
| 6.3.5.   | Diagnósticos Diferenciais.....                             | 67 |
| 6.3.6.   | Plano .....                                                | 68 |
| 6.3.7.   | Meios complementares de diagnóstico.....                   | 68 |
| 6.3.7.1. | Análises Bioquímicas .....                                 | 68 |
| 6.3.7.2. | Hemograma .....                                            | 69 |
| 6.3.7.3. | Ionograma.....                                             | 69 |
| 6.3.7.4. | Serologia.....                                             | 69 |
| 6.3.7.5. | Análise urinária ..... <b>Erro! Marcador não definido.</b> |    |
| 6.3.7.6. | Rácio proteína/creatinina na urina .....                   | 70 |
| 6.3.7.7. | Medição do Cortisol Basal .....                            | 70 |
| 6.3.8.   | Diagnóstico Definitivo .....                               | 71 |
| 6.3.9.   | Tratamento.....                                            | 71 |
| 6.3.10.  | Evolução .....                                             | 71 |
| 6.4.     | Caso Clínico 4 – Lucky .....                               | 73 |
| 6.4.1.   | Paciente.....                                              | 73 |
| 6.4.2.   | História Clínica.....                                      | 73 |

|          |                                          |                                     |
|----------|------------------------------------------|-------------------------------------|
| 6.4.3.   | Exame de Estado Geral .....              | 73                                  |
| 6.4.4.   | Lista de problemas.....                  | 74                                  |
| 6.4.5.   | Diagnósticos Diferenciais.....           | 74                                  |
| 6.4.6.   | Plano .....                              | 74                                  |
| 6.4.7.   | Meios complementares de diagnóstico..... | 74                                  |
| 6.4.7.1. | Análises Bioquímicas .....               | 74                                  |
| 6.4.7.2. | Hemograma .....                          | 74                                  |
| 6.4.7.3. | Ionograma.....                           | 75                                  |
| 6.4.7.4. | Eletrocardiograma .....                  | 75                                  |
| 6.4.7.5. | Medição da pressão arterial.....         | 75                                  |
| 6.4.7.6. | Análise urinária .....                   | <b>Erro! Marcador não definido.</b> |
| 6.4.7.7. | Teste de estimulação com ACTH.....       | 76                                  |
| 6.4.8.   | Diagnóstico Definitivo .....             | 76                                  |
| 6.4.9.   | Tratamento.....                          | 76                                  |
| 6.4.10.  | Evolução .....                           | 77                                  |
| 7.       | Discussão .....                          | 79                                  |
| 8.       | Conclusão .....                          | 90                                  |
| 9.       | Bibliografia.....                        | 91                                  |

## Índice de Figuras

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 - Topografia da glândula adrenal no cão, vista ventrodorsal. imagem adaptada de Dyce et al., (2010) .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 26 |
| Figura 2 - Corte histológico de secção transversal de glândula adrenal de um cão saudável (he. 100x). Imagem adaptada de Wills & Haldorson (2016).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 27 |
| Figura 3 - Representação esquemática do SRAA. Imagem adaptada de Moya-Zeledón & Madrigal-Sánchez (2012). .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 29 |
| Figura 4 - Garota na primeira consulta de controlo.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 52 |
| Figura 5 – Esquema de monitorização analítica da Garota durante os três dias de internamento no HVBA. Legenda: VCM – Volume Corpuscular Médio. Valores de Referência: Sódio – 141- 152 mEq/L; Potássio – 3,8 – 5,0 mEq/L; Cloro – 102-117 mEq/L; Creatinina – 0,4 – 1,4 mg/dl; Ureia – 9,2 – 29,2 mg/dl; Eritrócitos – 5,5 – 8,5 x 10 <sup>12</sup> g/L; Hemoglobina – 110 – 190 g/L; Hematócrito – 39,0 – 56,0 %; Volume Corpuscular Médio – 62,0 – 72,0 fL. .... | 56 |
| Figura 6 - Lucy após consulta de controlo. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 59 |
| Figura 7 – Esquema de monitorização analítica da Lucy durante o internamento no HVBA. Valores de referência: sódio – 141- 152 mEq/L; potássio - 3,8 – 5,0 mEq/L; cloro – 102-117 mEq/L; hematócrito – 39,0 - 56,0%.....                                                                                                                                                                                                                                            | 63 |
| Figura 8 - Cenhó.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 66 |
| Figura 9 – Cenhó, imediatamente antes de ser levado para consulta de urgência.. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 67 |
| Figura 10 - Cenhó no dia da alta hospital após a primeira crise addisoniana .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 67 |
| Figura 11 - Lucky .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 73 |

## **Índice de Gráficos**

|                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gráfico 1 - Distribuição casuística clínica por espécie animal .....                                 | 20 |
| Gráfico 2 - Distribuição de casuística de clínica cirúrgica e anestesia por área de intervenção..... | 22 |

## Índice de Tabelas

|                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 - Distribuição de casuística clínica médica por especialidade.                                                                 | 20 |
| Tabela 2 - Distribuição da casuística cirúrgica de tecidos moles por tipo de intervenção                                                | 22 |
| Tabela 3 - Exames complementares de diagnóstico realizados no período de estágio                                                        | 23 |
| Tabela 4 - Resumo dos efeitos dos glucocorticoides e respetivos tecidos alvo. Tabela adaptada de Cunningham (2004) & Goy-Thollot (2005) | 29 |
| Tabela 5 - Sinais clínicos observados num estudo realizado a 225 cães com diagnóstico de HpAC primário. Adaptado de Greco, (2007)       | 33 |
| Tabela 6 - Tabela de decisão no ajuste de dose do zycortal®. Adaptado de Ramsey, 2018.                                                  | 47 |
| Tabela 7 - Hemograma realizado na admissão da Garota no hospital                                                                        | 54 |
| Tabela 8 - Análises bioquímicas realizadas na admissão da Garota no hospital                                                            | 54 |
| Tabela 9 - Análises bioquímicas realizadas na admissão da Garota no hospital                                                            | 54 |
| Tabela 10 - Teste de estimulação com ACTH da Garota realizado no primeiro dia de hospitalização                                         | 55 |
| Tabela 11 - Ionograma de controlo da Garota, 28 dias após a primeira administração de Zycortal®.                                        | 58 |
| Tabela 12 - Análises bioquímicas da Lucy realizadas no episódio de urgência                                                             | 61 |
| Tabela 13 - Ionograma realizado na admissão da Lucy no hospital.                                                                        | 61 |
| Tabela 14 - Teste de estimulação com ACTH da Lucy realizado no primeiro dia de hospitalização                                           | 62 |
| Tabela 15 - Ionograma de controlo da Lucy 28 dias depois da segunda administração de Zycortal®                                          | 64 |
| Tabela 16 - Evolução dos ionogramas de controlo da Lucy desde a décima até à décima sexta administração de Zycortal®                    | 65 |
| Tabela 17 - Análises bioquímicas do Cenhôr na primeira consulta no hospital.                                                            | 68 |
| Tabela 18 - Hemograma do Cenhôr na primeira consulta no hospital                                                                        | 69 |
| Tabela 19 - Ionograma do Cenhôr na primeira consulta no hospital.                                                                       | 69 |
| Tabela 20 - Rácio proteína/creatinina na urina realizado ao Cenhôr na primeira consulta no hospital                                     | 70 |
| Tabela 21 - Medição do cortisol basal na primeira consulta do Cenhôr.                                                                   | 70 |

|                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 22 - Teste de estimulação com ACTH realizado após resultado da medição do cortisol basal do Cenhôr. | 70 |
| Tabela 23 - Análises bioquímicas do Cenhôr na primeira consulta de controlo.                               | 71 |
| Tabela 24 - Análises bioquímicas realizadas ao Lucky na admissão ao hospital.                              | 74 |
| Tabela 25 - Hemograma do Lucky na admissão ao hospital.                                                    | 75 |
| Tabela 26 - Ionograma do Lucky na admissão ao hospital.                                                    | 75 |
| Tabela 27 - Teste de estimulação com ACTH do Lucky                                                         | 76 |
| Tabela 28 - Prescrições terapêuticas à data da alta do Lucky                                               | 77 |

## 1. Estágio Curricular

O estágio curricular decorreu no Hospital Veterinário do Baixo Alentejo (HVBA), em Beja, entre os dias 16 de Setembro de 2019 e 16 de Março de 2020, com um contacto mínimo de 9h diárias e sob orientação da Dra. Isa Calado.

A escolha do HVBA como local de estágio prendeu-se com o facto de ser o único Hospital Veterinário do distrito de Beja e, por isso, ser uma referência na região.

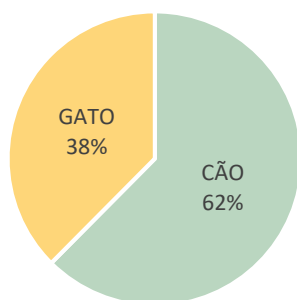
Foi extremamente enriquecedor poder acompanhar esta equipa multidisciplinar que mostra, todos os dias, que no Alentejo se prestam cuidados médicos de excelência.

Durante as 27 semanas de estágio a divisão do horário foi realizada de forma a que a parte da manhã fosse dedicada ao internamento e a tarde às consultas, sendo que, semanalmente, um dia era apenas dedicado a cirurgia e anestesia. Esta rotação de horário permitiu acompanhar a evolução dos animais desde a entrada destes no HVBA, até ao momento da alta.

No que diz respeito ao internamento, foi possível realizar os exames físicos dos animais, alimentar, preparar e administrar medicações, colocar cateteres, fazer recolha de amostras biológicas e processá-las e, ainda, transmitir aos tutores a evolução do paciente. Houve ainda oportunidade de participar ativamente nos casos clínicos com propostas de alterações no plano terapêutico ou plano diagnóstico, sempre que se justificava. Para além disso, diariamente, e sempre que ocorria alteração da equipa, por mudança de turno, todos os casos eram discutidos, avaliada a evolução clínica do paciente e discutida a previsão de alta pela equipa médica e equipa de enfermagem.

Relativamente às consultas, ao longo dos 6 meses, a autora acompanhou todos os Médicos Veterinários do HVBA de forma a absorver diferentes abordagens clínicas e diversificar nas especialidades médicas que surgiam. Desta forma, foi possível aplicar conhecimentos adquiridos ao longo do curso, através da discussão interativa, incentivando o raciocínio clínico.

No gráfico apresentado abaixo (Gráfico 1) é possível observar a frequência relativa, por espécie, dos animais que se apresentaram à consulta durante o período de estágio. Ao analisar o gráfico, verificamos que, para um total de 418 consultas assistidas, 261, ou seja, 62%, pertence à espécie canina e 157 consultas, 38%, dizem respeito a casos clínicos de felídeos domésticos.



**Gráfico 1** - Distribuição casuística clínica por espécie animal

Ainda no que se refere à casuística de Clínica Médica, as consultas assistidas foram organizadas por dezoito especialidades médicas, distribuídas por ordem decrescente de frequência (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição de casuística clínica médica por especialidade.

| Área                                  | Frequência absoluta | Frequência relativa |
|---------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Medicina Preventiva                   | 74                  | 17,7%               |
| Urgências                             | 44                  | 10,5%               |
| Gastroenterologia                     | 41                  | 9,8%                |
| Pós – cirúrgico                       | 39                  | 9,3%                |
| Otorrinolaringologia                  | 28                  | 6,7%                |
| Infeciosas e Parasitárias             | 27                  | 6,5%                |
| Dermatologia                          | 23                  | 5,5%                |
| Ortopedia                             | 21                  | 5%                  |
| Nefrologia/Urologia                   | 21                  | 5%                  |
| Cardiologia                           | 17                  | 4%                  |
| Oncologia                             | 16                  | 3,8%                |
| Neurologia                            | 14                  | 3,3%                |
| Oftalmologia                          | 13                  | 3,1%                |
| Estomatologia/Odontologia             | 11                  | 2,6%                |
| Endocrinologia                        | 10                  | 2,4%                |
| Pneumologia                           | 8                   | 1,9%                |
| Reprodução, Ginecologia e Obstetrícia | 8                   | 1,9%                |
| Comportamento                         | 3                   | 0,7%                |
| Total                                 | 418                 | 100%                |

Ao interpretar a tabela acima, podemos verificar que a maior frequência de consultas foi Medicina Preventiva, onde está englobado vacinação e desparasitação nas instalações do HVBA e ao domicílio. Durante o período de estágio, foi ainda possível estabelecer e concretizar um plano profilático de vacinação e desparasitação a 129 cães de uma associação de proteção animal do concelho de Beja. Esta atividade permitiu

estabelecer uma estratégia de atuação e deu oportunidade de incluir a Medicina de Abrigo como forma de prevenção de doenças infetocontagiosas na comunidade. Por uma questão de organização dos dados, as cinco visitas ao canil, foram integradas na especialidade de Medicina Preventiva.

Relativamente à segunda especialidade mais prevalente, com 10,5% do total de casos, surgem as Urgências. Este número correlaciona-se, principalmente, com o facto do HVBA ser o único Hospital Veterinário do distrito e, por isso, receber referências de todo o Baixo Alentejo.

No que se refere à Clínica Cirúrgica, semanalmente, era determinado um dia para que a autora pudesse acompanhar o serviço de cirurgia de tecidos moles, cirurgia ortopédica e serviço de anestesia. A casuística que teve oportunidade de acompanhar, exceto situações de urgência, eram por norma consultas que assistiu e que tinham indicação cirúrgica.

Neste serviço, a autora tinha como função ajudante de cirurgia, embora também tivesse tido oportunidade de realizar cirurgias menores, como orquiectomias ou higienizações dentárias, sob supervisão do médico responsável. Aqui, era da sua responsabilidade admitir o paciente no hospital, estabelecer um plano cirúrgico adequado, monitorizar, instituir a terapêutica pós intervenção e comunicar aos tutores as especificações da alta.

Em relação à Anestesia, no momento da entrada do animal no hospital, a autora recolhia a história clínica, realizava a colheita de sangue e processava os exames pré cirúrgicos. Após a análise dos exames complementares e, tendo como base a história clínica do animal, era estabelecido e adaptado o plano anestésico ao paciente. Neste serviço, era ainda responsável pela cateterização do animal, pelo cálculo e administração de fármacos, indução, entubação e pela monitorização intra e pós cirúrgica.

No gráfico 2 está representada a casuística de clínica cirúrgica e anestesia que perfazem uma frequência absoluta de 154 casos.

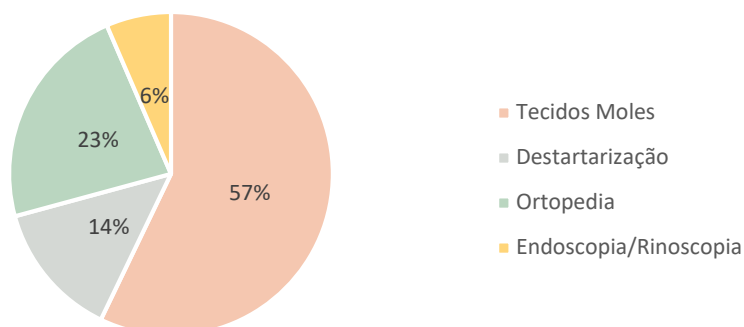


Gráfico 2 - Distribuição de casuística de clínica cirúrgica e anestesia por área de intervenção

Na interpretação do gráfico podemos perceber que a maior prevalência diz respeito à cirurgia de tecidos moles com 88 intervenções, ortopedia que apresenta 35 casos, higienização e extração dentária com frequência absoluta de 15 e, ainda, endoscopia e rinoscopia com 11 pacientes intervencionados.

No que diz respeito à cirurgia de tecidos moles estão descritas na tabela 2 as intervenções que a autora pôde acompanhar. A análise da tabela permite verificar que a maioria dos casos observados foram cirurgias eletivas, ovariectomia e orquiectomia.

Tabela 2 - Distribuição da casuística cirúrgica de tecidos moles por tipo de intervenção

| Área                              | Frequência absoluta | Frequência relativa |
|-----------------------------------|---------------------|---------------------|
| Orquiectomia                      | 38                  | 43,2%               |
| Ovariectomia                      | 22                  | 25%                 |
| Mastectomia                       | 5                   | 5,7%                |
| Exérese de massa cutânea          | 4                   | 4,5%                |
| Laparotomia exploratória          | 3                   | 3,4%                |
| Resolução de hérnia inguinal      | 3                   | 3,4%                |
| Cistotomia                        | 2                   | 2,3%                |
| Correção de Síndrome Braquicéfalo | 2                   | 2,3%                |
| Esplenectomia                     | 2                   | 2,3%                |
| Gastropexia                       | 2                   | 2,3%                |
| Otohematoma                       | 2                   | 2,3%                |
| Enterotomia                       | 1                   | 1,1%                |
| Enterectomia                      | 1                   | 1,1%                |
| Resolução hérnia do hiato         | 1                   | 1,1%                |
| Total                             | 88                  | 100%                |

Relativamente aos meios complementares de diagnóstico, representados na tabela 3, são considerados exames essenciais uma vez que permitem, por um lado, complementar a informação recolhida na anamnese e exame físico e, por outro lado, avaliar a evolução do estado de saúde dos pacientes ao longo do tempo.

Tabela 3 - Exames complementares de diagnóstico realizados no período de estágio

| Exame complementar de diagnóstico | Especificações                                                                                                          | Frequência absoluta | Frequência relativa |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Análises sanguíneas               | Hemograma e análises bioquímicas                                                                                        | 264                 | 39,5%               |
| Radiografia                       | Torácico, abdominal, pélvico e de extremidade                                                                           | 142                 | 21,3%               |
| Esfregaço de sangue               | -                                                                                                                       | 41                  | 6,14%               |
| Urianálise                        | Tira urinária, densidade e sedimento                                                                                    | 37                  | 5,5%                |
| Testes rápidos de diagnóstico     | Doenças infecciosas/parasitárias                                                                                        | 31                  | 4,6%                |
| Gota fresca                       | -                                                                                                                       | 28                  | 4,2%                |
| Ecografia                         | Ecocardiografia, ecografia abdominal e <i>Abdominal Focused Assessment Sonography for Trauma</i> (AFAST) em emergências | 22                  | 3,2%                |
| Citologia                         | -                                                                                                                       | 21                  | 3,1%                |
| Algaliação                        | -                                                                                                                       | 21                  | 3,1%                |
| Medição da pressão arterial       | -                                                                                                                       | 19                  | 2,8%                |
| Punção aspirativa por agulha fina | De massas cutâneas e linfonodos ecoguiadas e não ecoguiadas                                                             | 17                  | 2,5%                |
| Eletrocardiograma                 | -                                                                                                                       | 12                  | 1,8%                |
| Abdominocentese                   | -                                                                                                                       | 6                   | 0,9%                |
| Cistocentese                      | -                                                                                                                       | 4                   | 0,5%                |
| Toracocentese                     | -                                                                                                                       | 2                   | 0,3%                |
| Total                             |                                                                                                                         | 667                 | 100%                |

Os exames representados foram realizados tanto em contexto de consulta quanto durante o internamento. A interpretação do quadro (tabela 3) permite verificar que a hematologia e análises bioquímicas, bem como a radiografia, foram os meios de diagnóstico mais utilizados.

A prevalência das análises clínicas pode ser explicada uma vez que, na primeira abordagem ao paciente, em termos analíticos, são realizados um hemograma e um painel bioquímico geral onde está incluída a avaliação das proteínas totais, glucose, ureia e creatinina, fosfatase alcalina (ALP) e transaminase glutâmica pirúvica (GPT), o que permite ter uma visão global do estado de saúde do paciente. Para além disso, diariamente

e sempre que se justificou, foram repetidos os exames dos animais internados de forma a avaliar a evolução, positiva ou negativa que apresentaram.

No que diz respeito às radiografias, assume semelhante importância, com 21,3% de frequência relativa. Este número pode ser explicado, primeiramente pelo valor diagnóstico que apresenta *per si* e, em segundo lugar, pelo número de lesões ortopédicas que eram referidas por outros centros de atendimento médico veterinário (CAMV), diariamente.

No geral, foi um estágio extremamente enriquecedor e desafiante que permitiu construir pensamentos críticos e que ajudou a gerir a relação com o proprietário, mesmo nas situações mais delicadas. Para além da aprendizagem e consolidação de conhecimentos, foi possível conhecer a realidade da Medicina Veterinária na região e a exigência dos tutores na prática clínica.

Durante o período de estágio a autora teve oportunidade de assistir a um número significativo de consultas e urgências endócrinas que, aliado ao interesse na área, deram origem a este relatório de estágio.

## 2. Introdução

O Hipoadrenocorticismo (HpAC) é uma endocrinopatia relativamente pouco comum em cães e deve-se a uma deficiência na secreção de glucocorticoides e/ou mineralocorticoides (Feldman & Nelson, 2004a; Scott-Moncrieff, 2010; Hess, 2017).

Conhecido como o grande imitador da medicina interna, tem capacidade de mimetizar sinais clínicos de outras doenças comuns no cão, representando por isso um desafio o seu diagnóstico (Klein & Peterson, 2010).

O HpAC decorre da falha ou incapacidade das glândulas adrenais em secretar uma quantidade adequada de corticosteroides. Esta hipofunção endócrina pode ser classificada em primária, se a lesão ocorrer ao nível da glândula adrenal ou secundária, considerada rara (Scott-Moncrieff, 2010), se a origem da lesão for no hipotálamo ou hipófise.

Esta dissertação tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica do HpAC no cão e descrever quatro casos clínicos desta doença.

### 2.1. Enquadramento histórico

As glândulas adrenais, descritas pela primeira vez em 1563 pelo anatomista italiano Eustachi, foram mais tarde investigadas pelo médico inglês Thomas Addison, em 1849, que as designou como “cápsulas suprarrenais” (Pearce, 2004). Em 1855, Addison, descreveu os sinais clínicos que observara nos 11 casos que investigou, porém, sem conseguir estabelecer com exatidão a relação entre a função e o quadro clínico (Bishop, 1950). Foram Trousseau e Charles Sequard, em 1856, através da adrenalectomia realizada em animais que despertaram para o primeiro conceito de secreção endócrina e homenagearam o médico inglês atribuindo-lhe o nome Doença de Addison. Depois desta descoberta, em 1936, Kendall isolou a corticosterona, na sua forma cristalina, permitindo que, no ano seguinte, Reichstein, preparasse acetato de desoxicorticosterona sintético, que começou a ser utilizado no tratamento do HpAC (Bishop, 1950; Feldman & Nelson, 2004a). O valor da investigação de Kendall, Hench e Reichstein foi reconhecida pela ciência e, em 1950, ganharam o prémio Nobel da medicina e fisiologia. Através da descoberta histórica da estrutura e efeitos biológicos desta glândula e o isolamento das hormonas corticais, o paradigma da doença adrenal ganhou um novo rumo permitindo-nos, hoje, classifica-la consoante a localização e o tipo de hormonas deficitárias (Liljestrand, 1964).

### 3. Glândula Adrenal

As glândulas adrenais são órgãos endócrinos, bilaterais e o seu parênquima pode ser dividido em duas entidades separadas e com funções distintas, o córtex e a medula (Feldman & Nelson 2004a; Cunningham, 2004).

#### 3.1. Localização anatômica

As glândulas adrenais são órgãos pares, ovais, encapsulados, localizados no espaço retroperitoneal, craniomedialmente ao rim ipsilateral (Figura 1) (Konig & Liebich, 2012; Dyce, Sack & Wensing, 2010).

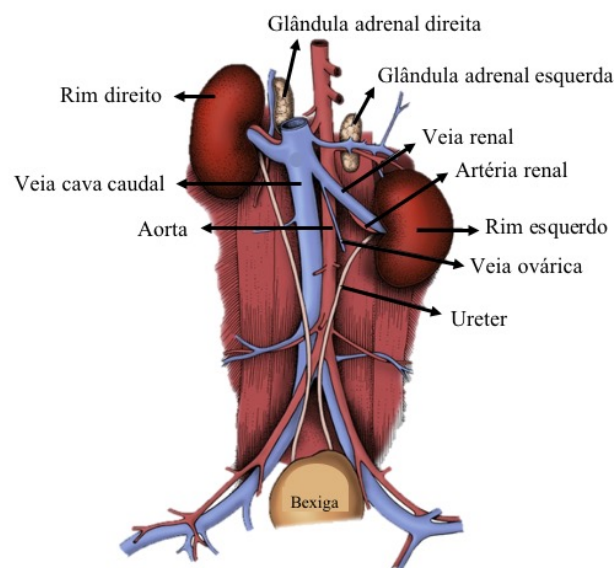


Figura 1 - Topografia da glândula adrenal no cão, vista ventrodorsal. Imagem adaptada de Dyce *et al.*, (2010).

A glândula adrenal esquerda localiza-se caudalmente à última costela e ventral à fáscia do músculo psoas menor e processo transverso da segunda vértebra lombar. Encontra-se, ainda, adjacente ao lado esquerdo da artéria aorta e cranial à artéria e veia renal. Tem uma forma bilobada, muitas vezes descrita como forma de amendoim (Adin & Nelson, 2016).

A glândula adrenal direita encontra-se mais cranial do que a esquerda e está numa posição ventral à 13ª vértebra torácica, adjacente ao lado direito da veia cava, dorsolateralmente. Relativamente à sua morfologia, é descrita por alguns autores como forma de V ou arpão (Dyce *et al.*, 2010; Adin & Nelson, 2016).

### 3.2. Histologia e função

A glândula adrenal, ao corte, divide-se em duas camadas concêntricas. A camada externa, denomina-se córtex e a camada central, medula. São considerados dois órgãos distintos apenas unidos topograficamente, uma vez que têm origens embriológicas e funções diferentes (Junqueira & Carneiro, 2004).

#### 3.2.1. Córtex Adrenal

Devido à disposição e organização celular, o córtex pode ser subdividido em três camadas distintas: a *zona glomerulosa*, *zona fasciculata* e *zona reticularis* (figura 2).

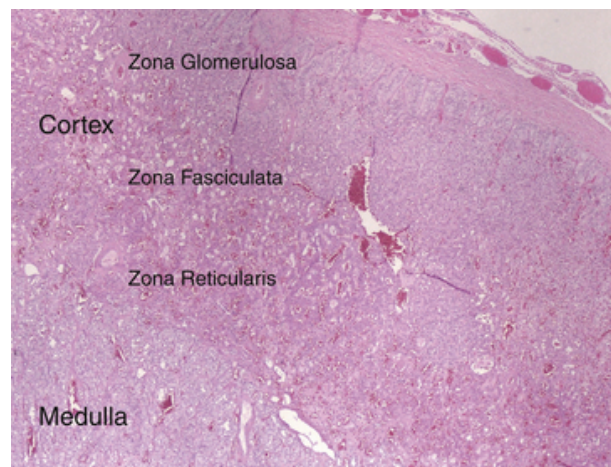


Figura 2 - Corte histológico de secção transversal de glândula adrenal de um cão saudável (HE. 100x). Imagem adaptada de Wills & Haldorson (2016).

A *zona glomerulosa*, que se situa imediatamente abaixo da cápsula de tecido conjuntivo, é composta por células piramidais colunares, dispostas em cordões arciformes, que são envolvidos por capilares sanguíneos (Junqueira & Carneiro, 2004). Esta zona é responsável pela secreção de mineralocorticoides, principalmente aldosterona, pois é única zona da adrenal que contém as enzimas necessárias para a desidrogenação da 18-hidroxycorticosterona, necessárias à síntese deste composto (Feldman, & Nelson, 2004b; Galac *et al.*, 2010).

A *zona fasciculata*, a mais espessa das camadas adrenocorticais, é formada por células poliédricas, arrançadas em cordões retos e regulares, dispostos perpendicularmente à superfície do órgão e intercalados por capilares sanguíneos (Junqueira & Carneiro, 2004).

A *zona reticularis*, a mais interna do córtex, contém células mais pequenas, dispostas de forma irregular em pequenos grupos que são rodeados por capilares. Esta camada, juntamente com a *zona fasciculata*, é a única unidade funcional secretora de

glucocorticoides e, com menor expressão, androgénios e estrogénios (Junqueira & Carneiro, 2004).

### **3.2.2. Medula Adrenal**

A medula da glândula adrenal é composta por células poliédricas, organizadas em cordões, que são sustentadas por uma rede de fibras reticulares e rodeadas por abundantes vasos sanguíneos. Esta zona é responsável pela produção de catecolaminas, principalmente de adrenalina (Junqueira & Carneiro, 2004; Cunningham, 2004).

## **3.3. Produção, Regulação e Função de corticosteroides**

A biossíntese de corticosteroides é regulada por diversos fatores fisiológicos que permitem autorregulação e que levam à manutenção da homeostasia.

### **3.3.1. Glucocorticoides**

O cortisol é considerado o principal glucocorticoide endógeno em cães e é sintetizado a partir das células da *zona reticularis* e *zona fasciculata* do córtex adrenal (Church, 2004). A libertação de cortisol é quase exclusivamente controlada pela concentração plasmática de ACTH, sintetizada no lobo anterior da hipófise (Galac *et al.*, 2010). A regulação de ACTH é realizada através da libertação de fatores hipotalâmicos como a arginina vasopressina e a hormona libertadora da corticotrofina (CRH), secretada ao nível da porção anterior dos núcleos paraventriculares no hipotálamo. Através da circulação portal, a CRH exerce controlo sobre a secreção de ACTH pela hipófise anterior que, por sua vez, atua, nas zonas *fasciculata* e *reticularis*, estimulando a secreção adrenocortical do cortisol. O cortisol, em parte, completa o ciclo, inibindo a secreção de hormonas hipotalâmicas e hipofisárias por *feedback* negativo (Feldman & Nelson, 2004b). No entanto, a resposta ao stresse, sobrepõe-se a esse *feedback* negativo, resultando num rápido e substancial aumento da concentração de glucocorticoides (Cunningham, 2004). Depois de sintetizados, os glucocorticoides desempenharão funções distintas que se encontram resumidas na tabela 4.

Tabela 4 - Resumo dos efeitos dos glucocorticoides e respectivos tecidos alvo. Tabela adaptada de Cunningham (2004) & Goy-Thollot (2005).

| Efeito                                   | Órgão alvo                                          |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Estímulo (acento no I) da neoglicogénese | Fígado                                              |
| Efeito hiperglicemiante                  | Fígado                                              |
| Estímulo da proteólise                   | Generalizada, com exceção fígado, cérebro e coração |
| Facilita a lipólise                      | Tecido adiposo                                      |
| Tem efeito catabólico                    | Músculo e fígado                                    |
| Aumento da excreção de água              | Rim                                                 |
| Efeito anti-inflamatório                 | Múltiplos locais                                    |
| Efeito imunossupressor                   | Macrófagos e linfócitos                             |
| Efeito antialérgico                      | Mastócitos                                          |
| Estimula a secreção de ácido gástrico    | Estômago                                            |

### 3.3.2. Mineralocorticoides

Ao contrário dos glucocorticoides, a regulação da secreção de mineralocorticoides ocorre, principalmente, devido a fatores extra-pituitários, nomeadamente pela concentração de potássio no organismo e pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (figura 3) (Galac *et al.*, 2010).

#### SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

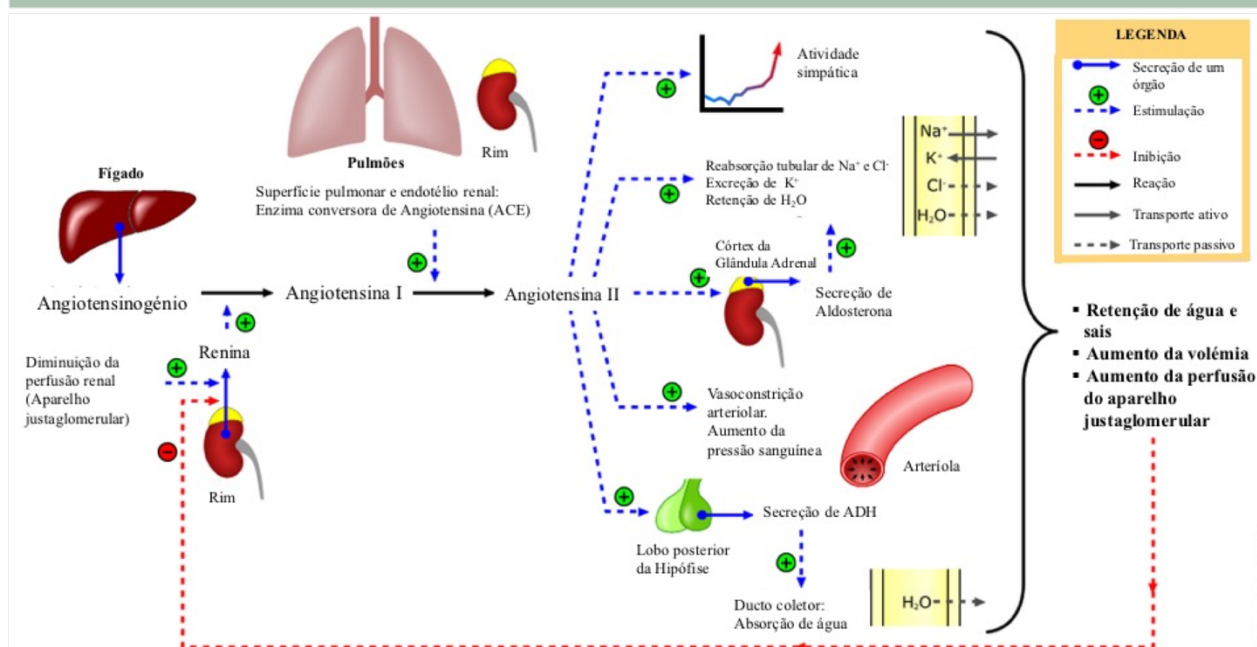


Figura 3 - Representação esquemática do SRAA. Imagem adaptada de Moya-Zeledón & Madrigal-Sánchez (2012).

A secreção de aldosterona é regulada pelo SRAA e está intimamente associado ao aparelho justaglomerular renal. A depleção de volume que ocorre em episódios como hemorragias, administração de diuréticos ou restrição de sódio, é percebida pelas células justaglomerulares como diminuição da distensão dos vasos. Desta forma, essas células respondem a esse estímulo sintetizando e secretando renina (Cunningham, 2004; Junqueira & Carneiro, 2004; Galac *et al.*, 2010). A renina cataliza a conversão de angiotensinogénio, produzido no fígado, em angiotensina I. Esta, por sua vez, será convertida pela enzima conversora de angiotensina (ACE), em angiotensina II. A angiotensina II, é um potente vasoconstritor e estimulante primário à secreção de aldosterona pela zona *glomerulosa* do córtex da adrenal. Sabe-se que concentrações aumentadas de aldosterona no plasma, aumentam a retenção de sódio, expandindo o volume extracelular e, conseqüentemente, aumentando a perfusão renal. Como consequência direta, ocorre supressão do sinal inicial que deu origem à sua estimulação, por *feedback* negativo (Feldman & Nelson, 2004a).

A concentração de potássio também atua como regulador na produção de mineralocorticoides. O seu aumento estimula quase de imediato a libertação de aldosterona, de forma paralela e independente ao SRAA (Cunningham, 2004; Feldman & Nelson, 2004a). Como é visível na figura 3, na presença de hipercalemia, a aldosterona atua nos túbulos contornados distais e ductos coletores do rim, aumentando a excreção de potássio de forma a garantir a homeostasia (Cunningham, 2004).

Além desses dois mecanismos reguladores, a secreção de aldosterona é influenciada, com menor expressão, por vários outros fatores, como ACTH, péptidos atriais natriuréticos e uma variedade de neurotransmissores (Feldman & Nelson, 2004a).

## 4. Hipoadrenocorticismo

### 4.1. Epidemiologia

O HpAC é um distúrbio endócrino considerado incomum em cães. Estima-se, que um CAMV que atenda entre 1400 e 1600 cães, anualmente, a incidência de HpAC será de um rácio de 0,5 casos em cada 1000 pacientes consultados (Feldman & Nelson, 2004a).

A prevalência do HpAC é mais alta em cadelas, comparativamente com cães e, embora ocorra em cães jovens e de meia-idade surge, com maior relevância, aos 4 anos (Feldman & Nelson, 2004b; Galac *et al.*, 2010; Lathan & Thompson, 2018).

Existe ainda uma propensão racial conhecida, algumas com predisposição genética, relacionadas com a transmissão de um gene autossômico recessivo. Das raças com herança genética destacam-se *Duck Tolling Retriever* da Nova Escócia, *Poodle Standard* e o Cão de Água Português (Famula, Belanger & Oberbauer, 2003; Hughes, *et al.*, 2007). No entanto, e sem herança genética comprovada, raças como *Poodles* (que não os *Standard*), *Golden Retrievers*, *Cairn Terriers*, *Rottweilers*, Dogue Alemão e *West Highland White Terriers* encontram-se sobre representadas (Church, 2004; Lathan & Thompson, 2018).

## 4.2. Etiopatogenia

A designação Hipoadrenocortismo, inclui todas as condições em que a secreção de hormonas esteroides se encontram comprometidas. Caso a origem da lesão seja o córtex adrenal é definido como HpAC primário. Se, por outro lado, a lesão ocorrer por libertação insuficiente de ACTH, pela hipófise, é definido como HpAC secundário (Galac *et al.*, 2010).

### 4.2.1. Hipoadrenocorticismo primário

No caso do HpAC primário ou Doença de Addison, a lesão ocorre diretamente na glândula adrenal, sendo necessário que aproximadamente 85 a 90% do parênquima funcional das glândulas adrenais seja destruído (Galac *et al.*, 2010; Van Lanen & Sande, 2014; Reusch, 2014; Mooney, 2020). O Addison surge em 95% dos animais com diagnóstico de HpAC sendo que a perda tecidual é normalmente lenta e progressiva e resulta, habitualmente, na deficiência de cortisol e aldosterona (Reusch, 2014).

Em casos mais raros, cerca de 5 a 10% dos cães com HpAC primário, não apresentam alterações eletrolíticas, mesmo com a diminuição ou ausência de síntese de mineralocorticoides (Mooney, 2020). O primeiro *case report* que abordou este tema foi publicado por Rogers *et al.* (1981) que o denominou como Hipoadrenocorticismo Atípico. Desde aí, a designação foi perpetuada no tempo e relatada, quase, como se tratasse de uma doença diferente. No entanto, estudos mais recentes indicam que a denominação HpAC “típico” e “atípico” é obsoleta e não tão clara assim, sendo que a forma “atípica” pode ser uma fase inicial do decorrer da doença, tendo em conta que, mais cedo ou mais tarde, as alterações eletrolíticas vão surgir (Galac *et al.*, 2010; Kalenyak & Heilmann, 2018). Um estudo realizado por Baumstark *et al.* (2014) demonstrou que, apesar da ausência dessas alterações, tanto o HpAC “típico” como o

“atípico”, apresentam baixas concentrações de cortisol e aldosterona em resposta à administração de ACTH. A observação de que a maioria dos cães desenvolve alterações eletrolíticas mais cedo ou mais tarde, levou à suposição de que a destruição imunomediada do córtex adrenal é primeiro confinada à zona *reticularis* e zona *fasciculata* e, numa fase posterior da doença, invade a zona *glomerulosa*. Estes achados questionaram o termo utilizado até então, concluindo que existem outros mecanismos envolvidos, desconhecidos e independentes da aldosterona, que compensam e mantêm as concentrações fisiológicas dos eletrólitos durante algum tempo (Reusch, 2014; Kalenyak & Heilmann, 2018).

A destruição que ocorre no córtex da glândula adrenal é descrita por alguns autores como atrofia bilateral sendo visíveis infiltrados mononucleares. Foram ainda encontrados, em proporção variável, anticorpos anti-adrenal em alguns cães com diagnóstico de HpAC primário (Church, 2004). No entanto, causas menos comuns, como infiltração linfomatosa, doenças metastáticas ou granulomatosas, amiloidose, trauma ou coagulopatias, também são descritas. No que refere a causas iatrogénicas, estão referidas a remoção cirúrgica ou administração de fármacos adrenocorticolíticos, tais como o mitotano ou trilostano (Church, 2004; Boysen, 2008, Galac *et al.*, 2010)

#### **4.2.2. Hipoadrenocorticismo secundário**

O HpAC secundário, considerado raro, ocorre quando a doença adrenal é secundária à doença hipofisária ou hipotalâmica (Feldman & Nelson, 2004a). Surge normalmente associado a lesões no hipotálamo ou hipófise, como neoplasias, inflamação, trauma ou hipofisite linfocítica, ou, na sua forma iatrogénica, por hipofisectomia ou tratamentos prolongados com corticosteroides (Boysen, 2008; Galac *et al.* 2010; Reusch, 2014). A deficiência de CRH e/ou ACTH causam atrofia da zona *reticularis* e *fasciculata* do córtex da adrenal e, consequentemente, diminuição da produção e secreção de cortisol (Lathan & Tyler, 2005). Por outro lado, como essas hormonas têm muito pouco impacto na zona *glomerulosa*, esta permanece intacta (Van Lanen & Sande, 2014). Desta forma, os animais com este tipo de HpAC apresentam, tipicamente, apenas deficiência de cortisol, mantendo os níveis de aldosterona normais. Como a regulação pelo potássio e pelo SRAA é preservado, a homeostase dos eletrólitos plasmáticos permanece inalterada (Feldman & Nelson, 2004a).

### 4.3. Apresentação Clínica

#### 4.3.1. Anamnese

O HpAC pode ter uma variedade de sinais clínicos, muitas vezes inespecíficos, vagos e associados a outras doenças mais comuns no cão, sendo a anamnese também ela inespecífica tornando, para o clínico, a abordagem diagnóstica desafiante (Lathan & Tyler, 2005; Galac *et al.*, 2010).

Contudo, são comuns as queixas de letargia, inapetência, perda de peso ou diarreia crónica e intermitente, sendo o estado clínico variável. O animal pode ter períodos em que se encontra assintomático, que por norma coincide com terapia de suporte, como fluidoterapia ou administração de corticosteroides (Feldman & Nelson, 2004a; Galac *et al.*, 2010; Scott-Moncrieff, 2015).

Por outro lado, estes animais podem surgir em urgência perante uma exacerbação aguda da doença adrenal. Aqui, os tutores descrevem prostração e apatia extrema de aparecimento súbito ou após uma situação de stresse (Klein & Peterson, 2010). No entanto, é possível que os sinais clínicos desta doença crónica possam ter sido relativizados ou não observados pelos tutores. Cabe ao clínico responsável fazer uma anamnese completa e identificar sinais ligeiros que já se manifestavam (Feldman & Nelson, 2004a; Boysen, 2008).

#### 4.3.2. Sinais clínicos e exame físico

O HpAC não tem sinais patognomónicos, sendo facilmente confundido com um distúrbio gastrointestinal, nefrológico ou neurológico. Esses sinais clínicos, representados na tabela 5, têm normalmente uma cadência crónica e progressiva, surgindo entre 25% a 43% de forma intermitente (Klein & Peterson, 2010).

Tabela 5 - Sinais clínicos observados num estudo realizado a 225 cães com diagnóstico de HpAC primário. Adaptado de Greco, (2007)

| Sinais clínicos           | Frequência % |
|---------------------------|--------------|
| Letargia                  | 95%          |
| Anorexia total ou parcial | 90%          |
| Vómitos                   | 75%          |
| Perda de peso             | 50%          |
| Fraqueza                  | 45%          |
| Diarreia                  | 40%          |
| Tremores                  | 27%          |
| Poliúria/Polidipsia       | 25%          |
| Melena                    | 15%          |
| Dor abdominal             | 8%           |
| Mau estado do pelo        | 5%           |

Caso estes animais surjam em situação de emergência, apresentam-se num estado de depressão grave, fraqueza e desidratação (Van Lanen & Sande, 2014). Nestes casos, de crise Addisoniana, os animais apresentam tipicamente bradicardia ou frequência cardíaca normal mesmo em choque hipovolemico, hipotensão marcada, aumento do tempo de repleção capilar, depressão extrema e fraqueza muscular profusa.

#### **4.4. Meios Complementares De Diagnóstico**

##### **4.4.1. Alterações Laboratoriais**

###### **4.4.1.1. Hemograma**

Na presença dos sinais clínicos acima referidos, a suspeita de Hipoadrenocorticismo aumenta na ausência de leucograma de stresse num cão com doença sistémica (Church, 2004). Tipicamente, o leucograma de stresse, é caracterizado por leucocitose por neutrofilia, monocitose, linfopenia e eosinopenia e traduz a resposta das células da linha branca ao aumento do cortisol. Como nestes animais a secreção de esteroides adrenais está comprometida, esta alteração dos parâmetros leucocitários não é encontrada, em vez disso, é possível que o paciente apresente linfocitose e/ou eosinofilia (Scott-Moncrieff, 2015).

Relativamente aos parâmetros eritrocitários, a anemia normocítica normocrómica acompanhada de pouca ou nenhuma resposta reticulocitária é considerada comum. A anemia, com hematócritos na ordem dos 20%; 35% e ausência de regeneração surgem, secundariamente à supressão da medula óssea como consequência do hipocortisolismo (Scott-Moncrieff, 2015). A anemia pode ser agravada por hemorragia gastrointestinal uma vez que 15% dos animais têm evidência de melena ou hematoquezia (Greco, 2007). No entanto, se a origem da anemia for apenas a hemorragia gastrointestinal, sem aplasia medular, haverá evidência de regeneração por reticulocitose (Kalenyak & Heilmann, 2018). A anemia subjacente, secundária à desidratação, pode não ser óbvia antes da reidratação do paciente (Feldman & Nelson, 2004b).

###### **4.4.1.2. Análises Bioquímicas e Ionograma**

As alterações bioquímicas encontradas em animais com diagnóstico de HpAC, são variáveis. Os achados mais comuns incluem a hipercalemia, hiponatremia e a azotemia pré-renal. Embora não seja considerado determinante ao diagnóstico, a observação do rácio sódio:potássio (Na:K) inferior a 27 no ionograma, é considerado altamente tendencioso para Addison (Van Lanen & Sande, 2014).

Um estudo retrospectivo realizado por Adler, Drobatz & Hess (2007) onde incluíram 76 cães com diagnóstico de HpAC primário e 200 cães de controlo, verificaram que através do rácio Na:K de 27, 95% dos animais doentes foram corretamente identificados, enquanto que um rácio de valor  $\leq 24$ , tinha uma sensibilidade de 79% e especificidade de 100%. Assim, a utilização do rácio não pode ser considerado diagnóstico, sendo sempre necessário confirmação de qualquer suspeita com o teste de estimulação (Scott-Moncrieff, 2015).

A alteração eletrolítica clássica, hipercalemia e hiponatremia, ocorrem devido ao hipoadosteronismo. Em condições normais, a aldosterona é responsável pela absorção de sódio, cloro e água e pela excreção de potássio e hidrogénio através do túbulo renal. Na sua ausência, ocorre perda de sódio e água e reabsorção de potássio e hidrogénio, levando à hiponatremia, desidratação, hipercalemia e acidose metabólica. A desidratação e hipotensão diminuem a perfusão renal e, conseqüentemente, a taxa de filtração glomerular, que agrava a hipercalemia e hiponatremia. Por outro lado, a hipoperfusão, estimula o metabolismo anaeróbio e exacerba a acidose, através produção de ácido láctico. Estas alterações conjugadas, criam quase um ciclo que, se não for identificado atempadamente, culminam na morte do paciente (Boysen, 2008; Van Lanen & Sande, 2014).

Alterações menos comuns como hipercalcemia, hipoglicemia, hipoalbuminemia, hipocolesterolemia e elevação das enzimas alanina aminotransferase e/ou aspartato aminotransferase também estão descritas (Van Lanen & Sande, 2014).

Relativamente ao cálcio, um estudo realizado por Peterson, Kintzer & Kass, (1996) citado por Scott-Moncrieff (2015), indica que 30% dos animais com diagnóstico de HpAC apresentam elevação dos valores de cálcio total. A patofisiologia desta hipercalcemia não é ainda completamente conhecida no entanto, pensa-se que possa estar relacionada com a hemoconcentração, com o aumento da absorção intestinal de cálcio, com a diminuição da taxa de filtração glomerular e, conseqüentemente diminuição da excreção urinária, e/ou com o aumento da mobilização pelos osteócitos (Scott-Moncrieff, 2015; Feldman & Nelson, 2004a).

Em relação à hiperfosfatemia também parece estar associada à diminuição da taxa de filtração glomerular e conseqüente diminuição da excreção renal de fósforo inorgânico, resultantes da hipovolemia (Klein & Peterson, 2010).

No que diz respeito a azotemia, surge como consequência da hipovolemia, hipotensão e da diminuição do *clearance* renal. Em animais com HpAC o aumento da

ureia e da creatinina pode não ser proporcional. Esta disparidade de valores pode ser explicada pela hemorragia gastrointestinal que ocorre em alguns animais uma vez que a hemorragia fornece o substrato necessário para a síntese de amónia, que é posteriormente convertida em ureia no fígado (Scott-Moncrieff, 2015).

No que se refere à hipoglicemia, quando ocorre, pode ser drástica ao ponto de originar uma crise convulsiva. O decréscimo do açúcar circulante está subjacente ao facto da deficiência glucocorticoide ter um efeito inibitório da neoglucogenese hepática e, simultaneamente, provocar o aumento da sensibilidade periférica à insulina (Kalenyak & Heilmann, 2018).

Relativamente à hipoalbuminemia, hipocolesterolemia, aos discretos aumentos da atividade das enzimas hepáticas e à hipoglicemia concomitante, anteriormente referidos, mimetizam um quadro de insuficiência hepática aguda. Presumivelmente, estas alterações são resultantes de uma hepatopatia reativa, secundária à hipoperfusão e hipoxia provocadas pela hipovolemia (Scott-Moncrieff, 2015). No entanto, é ainda especulada a possibilidade de ocorrência simultânea de hepatite imunomediada, descrita em Medicina Humana no contexto da síndrome poliglandular autoimune (Kalenyak & Heilmann, 2018). As possíveis causas de hipoalbuminemia estão associadas ao sangramento gastrointestinal, enteropatia com perda de proteínas ou síntese reduzida de albumina devido a hepatopatia. Sabe-se porém que, após o tratamento adequado ao HpAC, a hepatopatia reverte sem que seja necessário suporte específico (Scott-Moncrieff, 2015; Kalenyak & Heilmann, 2018).

Um estudo recente, publicado por Reagan, Reagan & Gilor, (2019), criou um algoritmo através da inteligência artificial com uma taxa de precisão superior a 99% para o diagnóstico de HpAC. Através da utilização do hemograma e análises bioquímicas, o programa, agora patenteado, foi capaz de detetar alterações subtis originadas pela doença em mais de mil animais, determinando, se um cão é ou não portador da doença de Addison.

#### **4.4.1.3. Urinálise**

Relativamente à urinálise, a densidade urinária situa-se no intervalo inferior ou mesmo isostenúrica, com valores que normalmente se encontram no intervalo 1.008-1.020.

Esta diminuição é atribuída à perda crónica de sódio, à alteração do gradiente de concentração da medula renal e, ainda, à diminuição da capacidade de reabsorção de água

pelos túbulos coletores renais. Uma vez que estes animais apresentam azotemia associada a estes valores de densidade urinária, são facilmente diagnosticados com doença renal que pela evolução será potencialmente aguda, porque é reversível (Scott-Moncrieff, 2015; Feldman & Nelson, 2004a).

#### **4.4.2. Imagiologia**

##### **4.4.2.1. Radiologia**

Em animais saudáveis as glândulas adrenais não são visíveis radiograficamente. Poderão ser encontradas, apenas, quando se apresentam hipertrofiadas, hiperplásicas e/ou mineralizadas (Stieger-Vanegas & Frank, 2018).

As alterações radiográficas mais comuns em cães com HpAC são consequência da hipovolemia (microcardia, diminuição do diâmetro da artéria pulmonar lobar cranial e veia cava caudal e/ou microhepatia), mais comuns em animais que apresentem alterações eletrolíticas, sendo na sua maioria reversíveis (Scott-Moncrieff, 2015). Embora pouco comum, o megaesófago associado a HpAC também está descrito. Um estudo realizado por Peterson, Kintzer & Kass (1996) avaliou 205 cães com HpAC, onde sete desses animais apresentaram evidência radiográfica ou fluoroscópica de megaesófago. A causa subjacente não é completamente conhecida, no entanto, sabe-se que esta alteração é, na maioria dos casos também reversível, após o tratamento adequado (Feldman & Nelson, 2004a; Scott-Moncrieff, 2015).

##### **4.4.2.2. Ecografia**

Apesar de ser considerada uma ferramenta de suporte diagnóstico importante, a sua utilidade está intimamente associada ao equipamento e habilidade técnica do ecografista. Para além disso, o tamanho do cão e a presença de conteúdo intestinal com gás são variáveis importantes que podem afetar a qualidade do exame (Church, 2004). As glândulas adrenais de cães saudáveis são hipoecoicas em relação à gordura adjacente e hipo ou isoecoicas quando comparadas ao córtex renal. Ocasionalmente, a medula adrenal pode surgir com maior ecogenicidade relativamente ao córtex e, em alguns casos, pode ser visível uma cápsula hiperecoica rodeando a glândula, sem que isso signifique uma alteração relevante (Stieger-Vanegas & Frank, 2018).

A maioria dos animais com HpAC apresenta atrofia das glândulas adrenais no exame ecográfico. Adicionalmente, esta avaliação possibilita a visualização da mucosa gastrointestinal e arquitetura renal, sugestivos de doença gastrointestinal e/ou renal,

considerados importantes diagnósticos diferenciais na doença de Addison (Kalenyak & Heilmann, 2018).

Uma investigação realizada por Wenger, Mueller, Kook & Reusch (2010) onde foi avaliada a dimensão das glândulas adrenais de trinta cães com HpAC, catorze saudáveis e dez cães com outras causas de hiponatremia e hipercalemia, percebeu que as adrenais de animais com HpAC apresentavam uma espessura significativamente menor que os outros grupos em estudo. Os autores concluíram que a ecografia pode ser útil, uma vez que, uma glândula adrenal esquerda que apresente uma espessura inferior a 3,2 mm, pode reforçar a suspeita da doença. No entanto, só por si a ecografia não tem valor diagnóstico, sendo recomendada a realização de testes endócrinos específicos (Kalenyak & Heilmann, 2018).

#### **4.4.3. Pressão Arterial e Eletrocardiograma**

##### **4.4.3.1. Pressão Arterial**

Os animais com HpAC beneficiam de monitorização, especialmente animais que surgem em crise Addisoniana. A hipotensão na doença adrenal pode ser causa de síncope e está associada ao estado hipovolémico e bradicárdico secundário ao défice de esteroides, provocados pelo HpAC (Feldman & Nelson, 2004a).

##### **4.4.3.2. Eletrocardiograma**

As alterações eletrocardiográficas associadas ao HpAC estão principalmente relacionadas com a hipercalemia e surgem em animais em crise adrenal aguda. Estas alterações resultam de modificações na excitabilidade da membrana celular que afetam diretamente o sistema de condução cardíaca. As alterações mais comuns são: diminuição da amplitude das ondas P e R, aumento da amplitude da onda T, encurtamento do intervalo QT e prolongamento do intervalo PR, *standstill* atrial, bradicardia e ainda, em casos de hipercalemia severa, fibrilhação ventricular ou assistolia. No entanto, estas alterações não são específicas e podem estar presentes em qualquer condição que induza hipercalemia. Desta forma, não podem ser consideradas particularmente sugestivas de redução da função adrenocortical (Church, 2004; Greco, 2007; Scott-Moncrieff, 2015).

#### 4.4.4. Teste Endócrinos

##### 4.4.4.1. Medição da concentração de cortisol basal

A medição da concentração plasmática de cortisol permite a exclusão do diagnóstico de HpAC e pode ser particularmente útil em animais com sinais clínicos crônicos da doença. Um estudo realizado por Lennon *et al.* (2007) avaliou 123 cães, 110 sem doença adrenal e 13 animais com HpAC. Nessa investigação, a mensuração do cortisol basal inferior a 2 µg/dL demonstrou 100% de sensibilidade e 78,2% de especificidade no diagnóstico de HpAC. Contudo, uma baixa concentração cortisol basal não é suficiente à confirmação do diagnóstico (Scott-Moncrieff, 2015).

##### 4.4.4.2. Teste de estimulação com ACTH

O diagnóstico de HpAC requer um teste à função da glândula adrenal (Hess, 2017). E por isso, o teste de estimulação com ACTH é considerado o *gold standard* para o diagnóstico de HpAC primário em cães (Kalenyak & Heilmann, 2018).

A concentração de cortisol deve ser determinada imediatamente antes da administração de ACTH sintético (cosintropina ou tetracosactrina) e uma hora após, de forma a que os resultados possam ser comparados. Um cão saudável, para além de exibir valores normais de cortisol basal, a administração de ACTH deverá resultar num aumento significativo da concentração de cortisol, através da estimulação do eixo hipófise-adrenal. Por outro lado, um cão com HpAC demonstrará valores de cortisol basal inferiores ao valor de referência e ausência ou resposta negligenciável ao teste de estimulação com ACTH (Lathan, 2020).

Um estudo recente demonstrou que a dose mínima de ACTH a administrar, e que permite o máximo de estimulação do córtex adrenal em animais com suspeita de disfunção, é de 1 µg/kg, ao contrário dos 5 µg/kg que têm sido propostos até então (Botsford, Behrend, Kemppainen, Gaillard, Oprandy & Lee, 2018).

A via intramuscular não é recomendada uma vez que os animais com HpAC primário surgem frequentemente em crise aguda. A via endovenosa é preferencial devido à absorção questionável em pacientes desidratados e/ou hipovolémicos (Hess, 2017).

O critério utilizado para a confirmação do diagnóstico de HpAC são concentrações basais de cortisol pré e pós-ACTH inferiores ao valor de referência, geralmente < 2 µg/dL. Valores superiores a 2 µg/dL descartam o diagnóstico. (Scott-Moncrieff, 2015; Hess, 2017).

No entanto, é importante salientar que este teste não permite a diferenciação de HpAC primário de HpAC secundário e iatrogénico. A administração de glucocorticoides realizada anteriormente à estimulação com ACTH pode reduzir a resposta ao teste. Compostos sintéticos como prednisona e a metilprednisolona, reagem de forma cruzada, o que pode resultar em concentrações falsamente aumentadas de cortisol. Caso o doente se encontre em tratamento com glucocorticoides, recomenda-se a cessação terapêutica 12 a 24 horas antes do teste, para compostos de ação curta como a prednisona e, pelo menos quatro semanas, para glucocorticoides de ação longa como a metilprednisolona. No entanto, esta interferência nos resultados, não é encontrada em fármacos como a dexametasona, sendo recomendada a sua utilização em caso de necessidade de administração de um corticoide a doentes em estado crítico. (Lathan, 2020).

#### 4.4.4.3. Medição da concentração de ACTH endógeno

A determinação da concentração plasmática de ACTH endógeno é particularmente interessante na medida em que, após o diagnóstico de HpAC, permite a distinção entre HpAC primário e secundário pois fornece informações acerca da localização da lesão no eixo hipófise-adrenal. Esta diferenciação, possibilita ao clínico a avaliação da necessidade, a longo prazo, da monitorização das concentrações de eletrólitos (Scott-Moncrieff, 2015).

A mensuração da concentração de ACTH acima do intervalo de referência, confirma um diagnóstico de HpAC primário, enquanto uma concentração de ACTH dentro ou abaixo do intervalo de referência é consistente com um diagnóstico de HpAC secundário. Isto verifica-se uma vez que cães, sem alterações na hipófise e sem *feedback* negativo, por lesão na adrenal (HpAC primário), têm concentrações endógenas de ACTH muito mais altas do que animais com lesão hipofisária (Feldman & Nelson, 2004a).

O problema desta análise reside no facto de ser uma hormona extremamente sensível, sendo que o seu doseamento requer um manéio específico. Para que o resultado seja fidedigno, a obtenção de plasma tem de ser rápida e imediatamente congelada. O envio deve ser realizado num contentor próprio, que normalmente tem de ser solicitado ao laboratório com 2 dias de antecedência.

#### 4.4.4.4. Rácio Cortisol-ACTH

A avaliação do rácio Cortisol/ACTH (CAR) foi proposta como alternativa de diagnóstico ao teste de estimulação com ACTH. A utilidade deste teste prende-se com

facto do custo do ACTH sintético, necessário ao teste de estimulação, ser elevado, associando-se a sua inconstante disponibilidade no mercado, em alguns países (Hess, 2017).

Em animais saudáveis, o cortisol aumenta como resposta ao aumento da concentração de ACTH. Em animais com HpAC primário o hipocortisolismo está presente, independentemente da elevada concentração de ACTH. Como tal, o CAR de um animal com hipofunção adrenal é francamente mais baixo, comparativamente com um animal saudável (Scott-Moncrieff, 2015).

Uma investigação realizada por Boretti *et al.* (2015) onde incluíram 23 cães com diagnóstico de HpAC, 79 com doenças que mimetizam o HpAC e 30 animais saudáveis, perceberam que, apesar de o CAR ser significativamente inferior em animais HpAC do que em animais saudáveis, houve sobreposição entre os animais com HpAC e cães com doenças que o mimetizam. Ainda assim, perante um CAR  $>0,01$  a sensibilidade e especificidade foram 100% e 99%, respetivamente.

A principal vantagem deste teste, além do fator económico, é a necessidade de apenas uma colheita de sangue por animal. No entanto, como a concentração de ACTH endógeno é baixa em cães com HpAC secundário, a sua utilidade é questionável pois não é possível a diferenciação entre esses animais e animais saudáveis (Scott-Moncrieff, 2015).

#### **4.4.4.5. Doseamento de Aldosterona**

A avaliação da concentração de aldosterona é particularmente interessante na diferenciação de HpAC primário deficiente apenas em glucocorticoides de HpAC secundário. No primeiro caso, animais que apresentem apenas alterações na secreção de cortisol, demonstrarão, em simultâneo, diminuídas concentrações de aldosterona embora com o ionograma clássico ausente. Já os cães que apresentem lesões no hipotálamo ou hipófise (HpAC secundário) apresentarão concentrações de aldosterona dentro do intervalo de referência (Scott-Moncrieff, 2015).

Um estudo conduzido Baumstark, Sieber-Ruckstuhl, Muller, Wenger, Boretti, & Reusch (2014) onde 70 cães com HpAC, 22 cães com doenças que mimetizam o HpAC e 19 animais saudáveis foram sujeitos a avaliação da aldosterona e medição da mesma pós estimulação com ACTH, concluiu que as concentrações de aldosterona foram baixas ou indetetáveis na maioria dos cães com HpAC, independentemente do grau de alteração de sódio e potássio. Está descoberta foi impressionante na medida em que, permitiu

perceber que eletrólitos normais não refletem, necessariamente, que a zona glomerulosa funciona normalmente.

## 4.5. Tratamento

### 4.5.1. Crise Adrenal Aguda

Pacientes com HpAC surgem frequentemente em situação de emergência. Por se tratar de uma doença com sinais ténues é muitas vezes, nesta altura, que o diagnóstico definitivo é estabelecido. Estes animais por norma, surgem extremamente prostrados, gravemente hipotensos, hipovolemicos com hipercalemia e hiponatremia associada. Alguns, podem apresentar arritmias, associadas à hipercalemia e ainda acidose metabólica.

Nestes pacientes, a instituição de terapia rápida é essencial de forma a garantir a sobrevivência do animal. (Feldman & Nelson, 2004a; Lathan, 2020).

Sempre que surgem em choque hipovolémico, e na ausência de doença cardíaca subjacente ou insuficiência renal anúrica, está recomendada a adaptação do protocolo de ressuscitação de emergência. O suporte inicial de fluídos deverá ser administrado sob a forma de *bolus* endovenosos e calculado de forma a perfazer entre 1/3 a 1/4 do volume habitualmente realizado na terapia de choque (isto é, 20 a 30 mL/kg) durante 10 minutos e sob monitorização intensiva do estado de perfusão (Boysen, 2008; Lathan, 2020).

Se o animal permanecer instável, e demonstrar ausência de resposta à fluidoterapia inicial, os *bolus* de 20 a 30 mL/kg deverão continuar até que a estabilidade hemodinâmica seja alcançada (Boysen, 2008). Caso se trate de um paciente hipotenso e hipoproteínemico (proteína total < 4,5 g/dl) um *bolus* endovenoso de um colóide sintético, como o *Hetastarch* (5 mL/kg em 30 minutos) deverá ser considerado (Scott-Moncrieff, 2015).

Relativamente à escolha do tipo de fluídos, soluções fisiológicas como *Normosol-R*<sup>®</sup>, *Plasma-Lyte A*<sup>®</sup> ou *Ringer Lactato* são recomendadas, pois ao serem mais alcalinizantes, corrigem a acidose com mais eficiência. Apesar de conterem uma pequena quantidade de potássio, estes cristalóides, permitem a correção da hipercalemia por diluição e por aumento da perfusão renal (Lathan, 2020). A utilização de NaCl a 0,9% tem vindo a ser desaconselhada por especialistas na medida em que, devido ao elevado teor de sódio, promove uma correção excessivamente rápida da hiponatremia (Klein & Peterson, 2010; Scott-Moncrieff, 2015; Lathan, 2020).

A taxa de soro fisiológico após a ressuscitação, deve ser reduzida gradualmente para uma taxa de manutenção e, eventualmente interrompida, com base na resposta clínica do animal, ionograma, pressão arterial e função renal. Durante a fluidoterapia o débito urinário deve ser quantificado de forma a permitir ajustes ou avaliar necessidade de intervenção do clínico (Kintzer & Peterson, 2014).

Na presença de hipoglicemia associada a sinais clínicos, deve ser corrigida com um *bolus* inicial de 0,5 a 1 mL/kg de dextrose a 50%. Na ausência de sinais e, caso se trate de uma hipoglicemia leve a moderada, os fluídos devem ser suplementados com dextrose a 50%, de forma a criar uma solução a 5% (Panciera, 2012).

Relativamente à hipercalemia, o tratamento específico e direcionado raramente é necessário. Por norma, a fluidoterapia adequada corrige rapidamente essa alteração eletrolítica por permitir a diluição no plasma, aumentar a produção de urina e promover a entrada de potássio para o meio intracelular durante a correção da acidose. As indicações para um tratamento mais agressivo da hipercalemia são a bradiarritmia severa ou falha na resposta à fluidoterapia inicial (Panciera, 2012). Neste caso, a administração endovenosa de *bolus* lentos de gluconato de cálcio a 10% (0,5 mL/Kg) durante 15-20 minutos, está indicada. Deve ser utilizado, não por diminuir o potássio sérico, mas por antagonizar temporariamente o comprometimento da excitabilidade do miocárdio induzida pela hipercalemia. No entanto, a administração rápida pode causar arritmias adicionais, como o encurtamento do intervalo Q - T e agravamento da bradicardia. Desta forma a administração deve ser monitorizada através de eletrocardiograma (Panciera, 2012; Scott-Moncrieff, 2015).

Ainda relativamente ao potássio, na presença de hipercalemia grave ( $> 9$  mEq/L) e/ou hipercalemia acompanhada de arritmias que comprometem a vida do animal (bradicardia grave, ausência de ondas P ou ritmo idioventricular) requerem terapia específica (Panciera, 2012). A utilização de glucose está indicada, uma vez que promove a libertação endógena de insulina. Por sua vez, a insulina, atua ao permitir que potássio se mova para o meio intracelular. Fluídos com glucose (5% ou 10% de dextrose) ou suplementados com 50% de dextrose (1 a 2 mL/kg) podem ser utilizados como primeira abordagem. A combinação da administração de insulina com glucose pode resultar em maior redução na concentração sérica de potássio e está aconselhada em hipercalemia severa. No entanto, o risco de hipoglicemia deve ser considerado, principalmente nestes animais que são naturalmente predispostos. Assim, está recomendada a administração endovenosa de um *bolus* de 0,5 UI/Kg de insulina regular seguida de 2g de dextrose por

unidade de insulina. A glucose, deve ser administrada metade sob a forma de um *bolus* endovenoso e, a outra metade como suplementação da fluidoterapia que o animal está a realizar nas 6 a 8 horas seguintes, sob monitorização (DiBartola & Morais, 2012; Kintzer & Peterson, 2014; Lathan, 2020).

Os animais em crise Addisoniana geralmente apresentam uma acidose metabólica leve, concomitante, que não requer terapia com bicarbonato. Os fluídos, por si só, corrigem a acidose leve à medida que a hipovolémia, a perfusão tecidual e a taxa de filtração glomerular melhoram. Como tal, a terapia com bicarbonato não está indicada, a menos que a concentração sérica de bicarbonato seja menor que 12 mEq/L (Feldman & Nelson, 2004a). Nesse caso, é sugerida a administração de 50% do défice de bicarbonato durante 2 a 4 horas. A necessidade de tratamento adicional é determinada através da análise da gasometria. Se a acidose for persistente, devem ser considerados distúrbios coexistentes, como insuficiência renal (Panciera, 2012).

A deficiência glucocorticoide está associada à hipoglicemia, sinais gastrointestinais, debilidade e hipotensão nos pacientes em crise adrenal aguda. No entanto, o suporte glucocorticoide só deve ser instituído posteriormente aos distúrbios que põem em risco a vida do paciente (hipovolémia, hipercalemia e hipoglicemia) terem sido abordados (Lathan, 2020).

Uma vez que administração apropriada de fluídos endovenosos por si só, é eficaz na resolução das manifestações mais graves da crise hipoadrenocortical, o tratamento com glucocorticoides pode ser protelado por várias horas, se necessário (Panciera, 2012).

Embora não apresente atividade mineralocorticoide, a maioria dos autores recomenda a utilização de fosfato sódico de dexametasona, uma vez que não interfere com o teste de estimulação com ACTH. As doses apresentadas pelos vários autores são altamente díspares, variando desde de doses quase fisiológicas de 0,075 mg/kg até doses significativamente mais altas, de 4 mg/kg a cada 12h (BID) ou 24h (SID) (Feldman & Nelson, 2004a; Meeking, 2007; Boysen, 2008, Panciera, 2012, Scott-Moncrieff, 2015; Lathan, 2020). No entanto, é notório que quanto mais recentes são as publicações, mais surge a indicação para a utilização de doses mais conservadoras deste fármaco. Mooney, (2020) propõe a utilização de uma dose entre 0,1-0,2 mg/kg em *bolus*, por via endovenosa, podendo repetir-se 2-6 horas após a primeira administração. Porém, a mesma autora sugere apenas a sua utilização como alternativa ao succinato sódico de hidrocortisona fosfato na dose 0,5 - 0,626 mg/Kg/hora em infusão contínua. A mais valia

deste composto, comparativamente com a dexametasona, relaciona-se principalmente com o facto de apresentar idêntica atividade mineralocorticoide e glucocorticoide.

Um estudo retrospectivo realizado por Gunn, Shiel & Mooney, (2016) avaliou a utilização da hidrocortisona, associada a fluidoterapia, em 30 cães com diagnóstico de HpAC primário, perante crise adrenal aguda. Neste estudo, num total de 23 animais, 68,4% normalizou as concentrações séricas de potássio em 12 horas e 100% em 24 horas sem que fosse necessária terapia coadjuvante à hipercalemia. No que se refere ao sódio, apenas 7 animais (30,4%) demonstraram aumentos desse ião superiores a 12 mmol/L/dia, sendo que apenas um demonstrou sinais neurológicos temporários. No entanto existem alguns vieses importantes neste estudo, nomeadamente, o baixo número de casos incluídos, a falta de exatidão nas doses utilizadas e ainda se o aumento da concentração de sódio está apenas relacionado com a hidrocortisona ou se com a escolha dos fluídos utilizados.

Caso o clínico opte por utilizar a hidrocortisona, é necessário ter em conta que a sua administração interfere com o teste de estimulação por ACTH (Gunn, Shiel & Mooney, 2016). Desta forma, está indicada a realização do teste previamente à administração da terapêutica.

Outra opção, esta considerada a mais segura pela dose baixa, é o succinato sódico de metilprednisolona, na dose 4-20 mg/Kg em *bolus* IV a cada 8 horas (TID) (Feldman & Nelson, 2004a). Este fármaco, apesar de menos potente, tem atividade mineralocorticoide e glucocorticoide e também influencia o teste de estimulação com ACTH e, por isso, o teste deverá ser realizado antes da sua administração (Gunn, Shiel & Mooney, 2016).

Relativamente ao suporte mineralocorticoide, caso o clínico opte pela utilização de dexametasona, por ser mais potente ou por não interferir com o teste de estimulação ACTH, será necessária terapia adicional. Como as alterações eletrolíticas tendem a ser corrigidas com a fluidoterapia endovenosa e, uma vez que não está disponível uma preparação injetável de um mineralocorticoide de ação curta, a sua instituição terapêutica só tem indicação após o diagnóstico definitivo (Panciera, 2012; Scott-Moncrieff, 2015).

A administração de tratamento de suporte adicional pode ser necessária. No entanto, essa necessidade deve ser avaliada individualmente e adaptada às necessidades específicas de cada paciente (Scott-Moncrieff, 2015).

#### 4.5.2. Manutenção

Após a estabilização do paciente e já com o diagnóstico definitivo estabelecido, é necessária a prescrição de uma terapia de substituição que assegure o suporte mineralocorticoide e glucocorticoide, a longo prazo.

A terapia oral deverá ser instituída assim que não exista evidência de vômito e o animal restabeleça a alimentação. É essencial que os tutores sejam alertados para o facto de que esta terapêutica será administrada *ad eternum*, de forma a garantir o sucesso da mesma, no futuro (Scott-Moncrieff, 2015; Kalenyak & Heilmann 2018).

O suporte mineralocorticoide poderá ser assegurado através do acetato de fludrocortisona, por via oral, ou em alternativa, pelo pivalato de desoxicorticosterona sob a forma de injeção subcutânea (SC) ou intramuscular (IM), de longa duração.

O acetato de fludrocortisona é administrado numa dose inicial de 0,01 a 0,02 mg/kg SID, sendo que poderá ser ajustada para 0,05 a 0,1 mg/kg SID, conforme as variações observadas nas concentrações séricas de eletrólitos (Lathan, 2020). Este fármaco é especialmente interessante na medida em que apresenta, em simultâneo, atividade glucocorticoide sendo por isso, em 50% dos casos, utilizado a longo prazo como terapia única (Scott-Moncrieff, 2015). No entanto, este composto, está apenas disponível em Portugal, sob a forma de manipulado, tornando assim o pivalato de desoxicorticosterona mais acessível como suporte mineralocorticoide.

O pivalato de desoxicorticosterona (DOCP) está disponível em dois produtos aprovados para uso veterinário (Zycortal®, Dechra na Europa e Percorten - V®, Elanco, nos Estado Unidos da América).

O DOCP deverá ser administrado numa dose inicial de 2,2 mg/kg SC ou IM a cada 25 (+/- 3) dias (Mooney, 2020). Após o início da terapia, está indicada a reavaliação da concentração de eletrólitos 10 (+/-3) dias e 28 (+/- 3) dias, após a primeira administração. A primeira medição, permite verificar se a dose inicialmente administrada foi suficiente para manter o ionograma dentro do intervalo de referência. Ao vigésimo oitavo dia, está indicada a reavaliação das concentrações séricas de eletrólitos de forma a determinar a efetividade do tratamento durante aquele período de tempo (Ramsey, 2018). As variações possíveis e consequentes adaptações da dose, encontram-se representados no quadro (tabela 6).

Tabela 6 - Tabela de decisão no ajuste de dose do Zycortal®. Adaptado de Ramsey, 2018.

| Dia 0                                                       | 10 dias após injeção              | 28 dias após injeção              | Comentários                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Injeção de DOCP (Zycortal®) na dose inicial de 2,2 mg/Kg SC | Sódio alto e/ou Potássio baixo    | Sódio normal e/ou Potássio normal | Injeção de DOCP mas com diminuição da dose em 10-20%                                                                                                        |
|                                                             | Sódio alto e/ou Potássio baixo    | Sódio alto e/ou Potássio baixo    | <b>Não se realiza a injeção de DOCP.</b> Re-avaliar eletrólitos cada 7 dias até normalizar. Nessa altura, injeção de DOCP mas com diminuição da dose em 20% |
|                                                             | Sódio alto e/ou Potássio baixo    | Sódio baixo e/ou Potássio alto    | Injeção de DOCP mas com diminuição da dose em 10-20% e encurtamento do intervalo em 21 dias. Re-avaliar eletrólitos ao dia 10 e 21                          |
|                                                             | Sódio normal e/ou Potássio normal | Sódio baixo e/ou Potássio alto    | Injeção de DOCP mas com aumento da dose em 10-20%                                                                                                           |
|                                                             | Sódio normal e/ou Potássio normal | Sódio alto e/ou Potássio baixo    | <b>Não se realiza a injeção de DOCP.</b> Re-avaliar eletrólitos cada 7 dias até normalizar. Nessa altura, injeção de DOCP mas com diminuição da dose em 20% |
|                                                             | Sódio normal e/ou Potássio normal | Sódio normal e/ou Potássio normal | Injeção de DOCP na mesma dose. Se segundos resultados normais, continuação a cada 28 dias e re-avaliação de eletrólitos cada 4 meses                        |
|                                                             | Sódio baixo e/ou Potássio alto    | Sódio baixo e/ou Potássio alto    | Injeção de DOCP mas com aumento da dose em 20%                                                                                                              |

Conforme indicado (tabela 6), se nas primeiras consultas de controlo ainda houver evidência de hipercalemia e/ou hiponatremia a dose de DOCP deverá ser aumentada em 20%. Caso o animal apresente um ionograma dentro do intervalo de referência, após os primeiros controlos, a dose e tempo de administração devem ser mantidos e os controlos analíticos alterados para cada 4 meses (Ramsey, 2018; Lathan, 2020).

O excesso de mineralocorticoides é um tópico pouco abordado em Medicina Veterinária. Embora bem documentado na bibliografia acerca do HpAC humano, era pouco explorado no HpAC canino. Alterações como a retenção excessiva de sódio e de água, associadas à eliminação excessiva de potássio, contribuem para o aumento do volume plasmático e promovem o aumento da pressão arterial, sobrecarga de volume cardíaco e ainda aumento do fluxo plasmático renal e da taxa de filtração glomerular. Por outro lado, os custos associados à medicação, a longo prazo e principalmente em cães maiores, desmotivam os tutores o que culmina algumas vezes no término da terapia. Esta constatação estimulou a comunidade científica a investigar a dose mínima de DOCP sem que fosse necessário prescindir do máximo efeito. O objetivo é a diminuição de possíveis complicações associadas à sobredosagem e, em simultâneo, tornar o plano terapêutico mais acessível em termos económicos.

Um estudo retrospectivo realizado em 2013 por Bates, Shott, & Schall, sugeriu que a dose de DOCP de 2,2mg/kg poderia ser reduzida sem isso afetasse as concentrações eletrolíticas. Os autores descobriram, ao dividir os 49 cães em grupos sujeitos a dosagens diferentes (inferiores a 2,2mg/kg), que não só nenhum animal apresentou crise adrenal aguda como também mantiveram rácios Na/K dentro do intervalo de referência. Apesar de demonstrar resultados promissores, apresentou várias limitações, nomeadamente, a variedade de dosagens iniciais, a não padronização do intervalo entre administrações, a diferença de dose da prednisona entre os pacientes, entre outros.

Nesse sentido, e de forma a tentar validar a investigação anterior, um estudo recente investigou as variações das concentrações séricas de eletrólitos em 17 cães com diagnóstico de HpAC ao utilizar uma dose inicial de DOCP de 1,5mg/Kg a cada 28 a 30 dias, em todo o grupo. As conclusões deste estudo demonstraram que essa dose foi suficiente para controlar os sinais clínicos e manter o ionograma dentro do intervalo de referência. Surpreendentemente, em alguns animais foi necessário reduzir a dose de forma a garantir a periodicidade de 4 semanas. Foi ainda possível constatar, neste mesmo estudo, que animais mais jovens (menos de três anos) precisam, tendencialmente, de doses mais altas de DOCP, comparativamente a animais mais velhos (mais de três anos). Embora a amostra seja pouco expressiva, este estudo demonstra que a investigação da utilização de doses mais baixas do que as que são indicadas pelo fabricante, poderão ser igualmente efetivas no tratamento e estabilização dos pacientes com HpAC. No entanto mais estudos são necessários para confirmar a descoberta destes autores (Sieber-Ruckstuhl *et al.*, 2019).

Um outro estudo, ainda a decorrer, na universidade de Michigan, apresentou os resultados preliminares acerca utilização da dose 1,1mg/kg cada 4 semanas onde revelam que há evidência desta dosagem terapêutica ser de facto efetiva. Apesar de ainda não ter sido publicado parece demonstrar resultados promissores (Langlois, Vincent, Okonkowski, Brudvig, Berghoff s.d).

Relativamente ao suporte glucocorticoide, a prednisolona é o medicamento de primeira escolha no tratamento de cães HpAC (Kalenyak & Heilmann 2018). No entanto, caso não esteja disponível, a prednisona também é considerada uma alternativa válida. O glucocorticoide deverá ser administrado, por via oral, na dose de 0,1-0,2 mg/kg SID (Mooney, 2020). Esta dose, considerada o máximo da dose fisiológica, é especialmente importante quando administrada em simultâneo com o pivalato de desoxicorticosterona, que tem apenas atividade mineralocorticoide (Greco, 2007).

#### 4.6. Monitorização Do Tratamento

Tratando-se de uma doença crónica, a monitorização dos sinais clínicos e alterações eletrolíticas deve ser realizada com alguma periodicidade. A maioria dos clínicos baseia-se nos valores de referência do ionograma, rácio Na:K e creatinina a cada 3-6 meses, após a estabilização inicial (Lathan, 2020). No entanto, alguns estudos, numa abordagem transposta de medicina humana, indicam que a utilização da atividade da renina plasmática pode ser uma ferramenta interessante no controlo terapêutico.

Tal como altas concentrações de ACTH estão presentes no défice de glucocorticoides, devido à ausência de *feedback* negativo, o mesmo se verifica com o défice de aldosterona, onde se reflete no aumento de angiotensina II, que é proporcional e dependente do aumento de outro (renina). Desta forma a avaliação da atividade da renina plasmática permite perceber indiretamente as variações da concentração de angiotensina II.

Um estudo conduzido por Baumstark *et al.*, (2014), avaliaram 11 cães com diagnóstico de HpAC, 10 cães com doenças que mimetizam o HpAC, 21 cães saudáveis e 17 animais em tratamento. Nesta investigação perceberam que a atividade da renina plasmática (PRA), antes do tratamento, demonstrava resultados superiores em cães com HpAC quando comparado com cães saudáveis e com cães com doenças que mimetizam o HpAC. Perceberam também que, em animais com HpAC, a PRA normalizou após o tratamento com mineralocorticoides. Apesar não ser tão acessível como as outras análises de controlo, muitas vezes disponíveis no laboratório do CAMV, investigações futuras, mais aprofundadas, poderão tornar o PRA uma alternativa viável o controlo destes pacientes.

#### 4.7. Informações Adicionais Ao Proprietário

Devido à incapacidade que os cães com HpAC têm de lidar com a resposta de stress, é importante alertar os proprietários que a dose de glucocorticoide deverá ser ajustada sempre que se preveem essas situações. Serão exemplos destas alterações quotidianas tudo o que provoque stress adicional ao animal, como viagem de carro, consulta veterinária ou internamento e ainda, se aplicável, caça. Desta forma, está recomendado que a dose de prednisona ou prednisolona seja aumentada para entre o dobro e o quádruplo do habitual. Esse aumento, deve ter início na manhã anterior à

situação de stresse e continuada por um ou dois dias após o final desse evento (Galac *et al.*, 2010; Lathan, 2020).

#### **4.8. Prognóstico**

Quando cumprido o plano terapêutico e monitorização adequada, estes pacientes têm bom prognóstico, com tempo médio de sobrevivência de 4,7 anos (Gunn, Shiel & Mooney, 2016). No entanto, os tutores devem ser alertados que qualquer desvio ou incumprimento da terapia prescrita pode culminar numa crise adrenal aguda que pode colocar a vida do animal em risco (Lathan, 2020).

## 5. Materiais e Métodos

Nesta dissertação são apresentados quatro casos clínicos de cães com diagnóstico de Hipoadrenocorticismo primário com diferentes apresentações clínicas. Os dois primeiros casos, acompanhados no Hospital Veterinário do Baixo Alentejo e os seguintes, no Hospital Veterinário da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

No HVBA os dados descritos neste relatório foram recolhidos através do *software* QVET® e no Hospital Veterinário da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias com recurso aos programas Boommed® e PetUniversal® (Hopi).

Em nenhum dos pacientes foi realizado qualquer procedimento que não fosse considerado indispensável ao tratamento, tendo sido apenas feita a recolha de dados, sem interferir no normal funcionamento das instituições.

Os dados e exames complementares de diagnóstico apresentados, foram gentilmente cedidos pelos Hospitais Veterinários acima referidos, com o consentimento dos tutores, sendo que todos os procedimentos foram realizados cumprindo as normas de ética e bem-estar.

## 6. Casos Clínicos

### 6.1. Caso clínico 1 – Garota

#### 6.1.1. Paciente

Garota (figura 4), fêmea em estado reprodutivo fértil, de raça podengo português, com 5 anos de idade. Estritamente *outdoor*, coabita com dois cães saudáveis e tem aptidão caça. Vacinação *core* e desparasitação interna atualizadas, no entanto a desparasitação externa apenas realizada uma vez por ano.

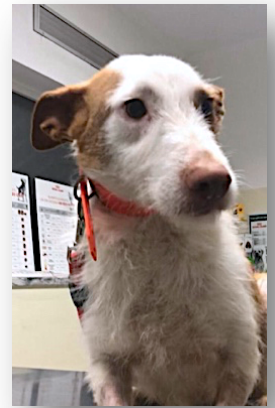


Figura 4 - Garota na primeira consulta de controlo.

Dois meses prévios ao episódio de urgência, teve o segundo parto natural, onde nasceram 6 cachorros.

A Garota foi apresentada à consulta com anorexia total de início súbito associada a vômito biliar espumoso e prostração desde há três dias.

Segundo o tutor os sinais clínicos terão surgido 2 dias após o desmame e separação dos cachorros. Referiu ainda, que recentemente teriam aplicado glifosato nas imediações do canil, que coincidiu com a descoberta de dois cadáveres de felinos na área onde o herbicida foi colocado.

#### 6.1.2. História Clínica

A Garota sempre foi saudável e ativa. As únicas visitas ao veterinário foram sempre em contexto de medicina preventiva no âmbito da vacinação.

#### 6.1.3. Exame de Estado Geral

Paciente com condição corporal estimada de 2,5/5 e peso 13,350Kg. Apresentava-se atáxica, com depressão do estado mental, asténica, não ambulatória. Globo ocular ligeiramente afundado, aumento da prega de pele, mucosas secas mas rosadas, tempo de repleção capilar (TRC) >2segundos, frequência cardíaca (FC) 44 batimentos por minuto (bpm), frequência respiratória (FR) 24 respirações por minuto (rpm), temperatura retal 35,1°C.

À auscultação cardíaca foram audíveis os sons S1 e S2 sem arritmias ou evidência de sopro. Na auscultação torácica eram audíveis murmúrios vesiculares em ambos os lados do tórax, ausência de ruídos adventícios e som timpânico à percussão. Pulso femoral fraco bilateralmente, porém regular, rítmico e síncrono. Palpação abdominal ligeiramente

dolorosa, principalmente no abdómen cranial e médio. Linfonodos mandibulares, pré-escapulares e poplíteos sem alterações dignas de registo.

#### **6.1.4. Exame neurológico dirigido**

Paciente obnubilada, asténica, mas responsiva a estímulos táteis e acústicos. Sem comportamentos compulsivos/obsessivos, sem alteração dos pares cranianos. Reflexos miotáticos normais e sem deficits propriocetivos.

#### **6.1.5. Lista de problemas**

Prostração severa, astenia, vômito, anorexia total, hipotermia, desidratação 8-10%, aumento TRC, bradicardia, hipotensão, dor abdominal ligeira.

#### **6.1.6. Diagnósticos Diferenciais**

Intoxicação por Glifosato, Intoxicação por outros organofosforados ou carbamatos, Doença cardíaca, Hipoadrenocorticismo, Hipotireoidismo, Aumento do tónus vagal, Hipoglicemia, Hipercalemia e Hipercalemia.

#### **6.1.7. Plano**

Uma vez que a Garota se encontrava em estado crítico, foi decidida a hospitalização para estabilização, iniciada a fluidoterapia intravenosa de ressuscitação e recolhido sangue para exames hematológicos. A fluidoterapia de choque foi iniciada com recurso a NaCl 0,9% em *bolus* de 20mL/Kg durante 10 minutos sob monitorização do estado de perfusão.

#### **6.1.8. Meios complementares de diagnóstico**

##### **6.1.8.1. Hemograma**

No hemograma realizado na admissão da Garota ao hospital (tabela 7) verificou-se eritrocitose, aumento da hemoglobina e ainda aumento do hematócrito e volume corpuscular médio. Foi ainda visível, ausência de leucograma de stresse.

Tabela 7 - Hemograma realizado na admissão da Garota no hospital

| Descrição                                            | Valor                              | Intervalo de referência |
|------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| Leucócitos                                           | 14,9 x 10 <sup>9</sup> / L         | 6,0 – 17,0              |
| Linfócitos                                           | 2,7 x 10 <sup>9</sup> / L          | 0,8 – 5,1               |
| Monócitos                                            | 0,6 x 10 <sup>9</sup> / L          | 0,0 – 1,8               |
| Neutrófilos                                          | 11,6 x 10 <sup>9</sup> / L         | 4,0 – 12,6              |
| Eosinófilos                                          | 0,6 %                              | 0 – 10                  |
| Eritrócitos                                          | <b>9,30 x 10<sup>12</sup> g/ L</b> | 5,5 – 8,5               |
| Hemoglobina                                          | <b>225 g/L</b>                     | 110 - 190               |
| Hematócrito                                          | <b>68,9 %</b>                      | 39,0 – 56,0             |
| Volume Corpuscular Médio (MCV)                       | <b>74,1 fL</b>                     | 62,0 - 72,0             |
| Hemoglobina Corpuscular Média (MCH)                  | 24,1 pg                            | 20 - 25                 |
| Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média (MCHC) | 326 g/L                            | 300 – 380               |
| Distribuição dos eritrócitos (RDW)                   | 13,8 %                             | 11,0 – 15,5             |
| Plaquetas                                            | 414 x 10 <sup>9</sup> / L          | 117 – 460               |
| Volume Plaquetário Médio (MPV)                       | 8,7 fL                             | 7,0 – 12,9              |

### 6.1.8.2. Análises Bioquímicas

As análises bioquímicas revelaram hiperproteinemia, hipoglicemia e azotemia (identificadas a cinzento na tabela 8).

Tabela 8 - Análises bioquímicas realizadas na admissão da Garota no hospital

| Descrição                             | Valor              | Intervalo de referência |
|---------------------------------------|--------------------|-------------------------|
| Proteínas Totais                      | <b>9,4 g/dl</b>    | 5,0 – 7,2               |
| Fosfatase Alcalina (ALP)              | 46 U/L             | 13 - 83                 |
| Glucose                               | <b>68 g/dl</b>     | 75 - 128                |
| Transaminase Glutâmica Pirúvica (GPT) | 37 U/L             | 17 - 78                 |
| Creatinina                            | <b>2,82 mg/dl</b>  | 0,4 – 1,4               |
| Ureia                                 | <b>107,9 mg/dl</b> | 9,2 – 29,2              |
| Cálcio                                | 12,0 mg/dl         | 9,3 – 12,1              |

### 6.1.8.3. Ionograma

No ionograma, verificou-se a existência de hiponatremia, de ligeira hipocloremia, hipercalemia e rácio Na:K de 16,9 (tabela 9).

Tabela 9 - Análises bioquímicas realizadas na admissão da Garota no hospital

| Descrição  | Valor            | Intervalo de referência |
|------------|------------------|-------------------------|
| Sódio      | <b>134 mEq/L</b> | 141 – 152               |
| Potássio   | <b>7,9 mEq/L</b> | 3,8 – 5,0               |
| Cloro      | <b>101 mEq/L</b> | 102 - 117               |
| Rácio Na:K | 16,9             | -                       |

#### 6.1.8.4. Medição da pressão arterial

A pressão arterial foi medida com recurso ao método oscilométrico *petMap classic - Blood Pressure Measurement Device*®. Foram realizadas 5 medições seriadas e calculada a média de forma a tentar minimizar erros. A Garota apresentou hipotensão com valores médios de pressão arterial sistólica – 104mmHg, pressão arterial diastólica - 53 mmHg e pressão arterial média de 70 mmHg.

#### 6.1.8.5. Monitorização eletrocardiográfica

A monitorização eletrocardiográfica foi realizada com recurso ao monitor anestésico *Mindray PM8000*® de forma a garantir controlo constante de possíveis alterações durante o primeiro dia de internamento. O eletrocardiograma revelou bradicardia sinusal e presença de onda P positiva para cada complexo QRS.

#### 6.1.8.6. Teste estimulação com ACTH

O teste de estimulação com ACTH (tabela 10) demonstrou ausência de resposta à administração deste composto.

Tabela 10 - Teste de estimulação com ACTH da garota realizado no primeiro dia de hospitalização

| Descrição         | Valor       | Intervalo de referência |
|-------------------|-------------|-------------------------|
| Cortisol Basal    | < 0,5 ug/dl | 0,5 - 3                 |
| Cortisol pós-ACTH | < 0,5 ug/dl | 6,0 – 17,0              |

#### 6.1.9. Diagnóstico Definitivo

Insuficiência adrenal aguda por Hipoadrenocorticismo primário.

#### 6.1.10. Tratamento

Após estabilização os fluídos foram alterados para NaCl 0,9% suplementado com 5% de glucose, infundidos para a taxa de manutenção com desidratação de 6%. Foi administrado maropitan (*Cerenia*®) na dose 1mg/kg SC SID como anti-emético e pantoprazol 1mg/kg IV SID, como protetor gástrico.

A hipotermia foi controlada com recurso a manta térmica, a 38°C, e sob controlo da temperatura retal.

A monitorização eletrocardiográfica foi mantida de forma intensiva até normalização do ionograma, não sendo necessária a intervenção terapêutica por resposta adequada à fluidoterapia.

Após a reidratação, foi administrada uma dose única de fosfato sódico de dexametasona (Vetacort®) 0,1 mg/kg por via endovenosa.

Posteriormente, foi recolhida uma amostra de sangue antes e depois da administração de 0,25mg de ACTH sintético (Synacthen Depo®) IM.

Após a realização do teste e, 8h após a administração do fosfato sódico de dexametasona, reiniciou-se a corticoterapia através da administração de metilprednisolona 0,5mg/kg BID.

A fluidoterapia foi reajustada à taxa de manutenção no último dia de hospitalização, 72h após o internamento.

### 6.1.11. Evolução

A Garota esteve em regime de internamento durante três dias. A evolução dos valores analíticos encontram-se representados na figura 5.

| Monitorização analítica da Garota durante o internamento |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          | Dia 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Dia 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Dia 3                                                                                                                                            |
| Manhã                                                    | <b>IONOGRAMA</b><br>Sódio – 134 mEq/L<br>Potássio – 7,9 mEq/L<br>Cloro - 101 mEq/L<br><br><b>ANÁLISES BIOQUÍMICAS</b><br>Ureia – 107,9 mg/dl<br>Creatinina – 2,82 mg/dl<br><br><b>HEMOGRAMA</b><br>Eritrócitos – $9,3 \times 10^{12}$ g/L<br>Hemoglobina – 225 g/L<br>Hematócrito – 68,9 %<br>VCM – 74,1 fL | <b>IONOGRAMA</b><br>Sódio – 137 mEq/L<br>Potássio – 4,8 mEq/L<br>Cloro - 105 mEq/L<br><br><b>ANÁLISES BIOQUÍMICAS</b><br>Ureia – 35,9 mg/dl<br>Creatinina – 2,29 mg/dl<br><br><b>HEMOGRAMA</b><br>Eritrócitos – $5,43 \times 10^{12}$ g/L<br>Hemoglobina – 125 g/L<br>Hematócrito – 39,4 %<br>VCM – 72,6 fL | <b>IONOGRAMA</b><br>Sódio – 140 mEq/L<br>Potássio – 4,6 mEq/L<br>Cloro - 105 mEq/L<br><br><b>ANÁLISES BIOQUÍMICAS</b><br>Creatinina – 0,48 mg/dl |
| Tarde                                                    | <b>IONOGRAMA</b><br>Sódio – 134 mEq/L<br>Potássio – 6,1 mEq/L<br>Cloro - 105 mEq/L                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                  |

Figura 5 – Esquema de monitorização analítica da Garota durante os três dias de internamento no HVBA. Legenda: VCM – volume corpuscular médio. Valores de referência: Sódio – 141-152mEq/L; Potássio – 3,8 – 5,0mEq/L; Cloro – 102-117mEq/L; Creatinina – 0,4 – 1,4mg/dl; Ureia – 9,2 – 29,2mg/dl; Eritrócitos –  $5,5 - 8,5 \times 10^{12}$  g/L; Hemoglobina – 110 – 190g/L; Hematócrito – 39,0 – 56,0%; Volume Corpuscular médio – 62,0 – 72,0 fL.

A bradicardia foi rapidamente revertida com a administração de fluídos, apresentando, 4h após a admissão, frequência cardíaca normal que estabilizou num valor médio de 98 bpm, durante o tempo de hospitalização. Como tal, não foi necessária nenhuma terapêutica adicional no tratamento da hipercalemia.

Após a administração do anti-emético não repetiu a emese e não voltaram a ser visíveis sinais de náusea. No entanto, manteve a recusa alimentar até à tarde do dia 2 onde foi iniciada alimentação húmida gastrointestinal (*Royal Canin*<sup>®</sup>).

A temperatura regularizou na tarde do primeiro dia de internamento e, por isso, foi retirada a manta térmica.

A monitorização da glicose foi realizada de hora em hora com recurso ao glucometro On call plus<sup>®</sup> após o início da administração da fluidoterapia, tendo regularizado nas primeiras horas de hospitalização.

Após a receção do resultado do teste de estimulação com ACTH, realizado num laboratório externo ao hospital, foi confirmado o diagnóstico de HpAC e iniciada a administração subcutânea de pivalato de desoxicorticosterona (Zycortal<sup>®</sup>) na dose de 2,2mg/kg.

A Garota teve alta ao terceiro dia de internamento após a regularização da hidratação e dos valores de creatinina e ionograma.

Como tratamento de manutenção do HpAC foi prescrito *ad eternum*, prednisolona oral (Prednicortone<sup>®</sup> 5mg) na dose de 0,3mg/Kg ( $\frac{3}{4}$  de comprimido) SID e nova administração de Zycortal<sup>®</sup> a cada 28 dias depois da data da primeira toma. Foi ainda referido ao tutor, caso previsse algum episódio adicional de stresse, como o regresso à caça, que a dose de glucocorticoide deveria ser aumentada para o dobro da habitual, ou seja  $1 + \frac{1}{2}$  comprimido em vez de  $\frac{3}{4}$ . Esse aumento, deveria ser iniciado na manhã anterior e, continuado, até ao dia seguinte ao evento indutor de stresse.

A Garota voltou ao HVBA 28 dias após a alta, para consulta de controlo. O tutor referiu que a Garota estava ótima, com muita vitalidade e apetite e negou existência de polidipsia/poliúria. Não voltou à caça, por receio do tutor e por isso não foi necessário ajuste da dose. No exame físico aumentou de peso, de 13,350Kg para 14,050Kg, e mantinha a frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura normais. O ionograma de controlo encontra-se representado na tabela 11.

Tabela 11 - Ionograma de controlo da Garota, 28 dias após a primeira administração de Zycortal®.

| Descrição  | Valor     | Intervalo de referência |
|------------|-----------|-------------------------|
| Sódio      | 149 mEq/L | 141 – 152               |
| Potássio   | 3,9 mEq/L | 3,8 – 5,0               |
| Cloro      | 103 mEq/L | 102 - 117               |
| Rácio Na:K | 38,2      | -                       |

Uma vez que os valores apresentados se encontravam estáveis, administrou-se Zycortal® na dose de 2,2mg/Kg, manteve-se a dose inicial de prednisolona e agendou-se novo controlo 28 dias depois.

O controlo seguinte não revelou qualquer alteração do ionograma e, por isso, as doses de Zycortal® e prednisolona foram mantidas.

Na 3ª consulta de controlo, após a primeira administração de Zycortal®, o tutor não compareceu e quatro meses depois a Garota teve novo quadro de insuficiência adrenal aguda, que foi resolvido com sucesso, utilizando o mesmo protocolo da crise inicial.

Desde o episódio da nova crise não ocorreu nenhuma falha na administração da terapêutica e a dose de Zycortal® foi sempre mantida em 2,2mg/Kg. No que se refere à dose do suporte glucocorticoide, sofreu alguns ajustes ao longo das consultas de seguimento, principalmente porque a Garota começou a demonstrar polifagia e aumento de peso como consequência. Como tal, a dose efetiva encontrada estagnou nos 0,2mg/Kg SID, correspondendo a  $\frac{3}{4}$  de comprimido de Prednicortone® 5mg.

## 6.2. Caso Clínico 2 – Lucy

### 6.2.1. Paciente

Lucy (figura 6), fêmea em estado reprodutivo não fértil (ovariohisterectomia), cruzada de *Pointer*, com 7 anos de idade. Adotada com 2 anos, sem história médica pregressa conhecida, vive com outra coabitante e são ambas *indoor* com acesso à rua, controlado, 3 vezes por dia. Vacinação core e desparasitações interna e externa em dia.

A Lucy foi apresentada à consulta, em episódio de urgência, com queixa de ataxia. O tutor descreveu ainda que a Lucy teria tido um episódio isolado de astenia, durante a noite, com posterior relutância ao movimento.

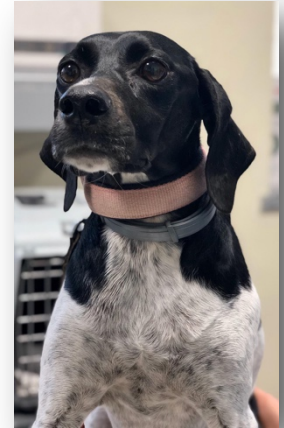


Figura 6 - Lucy, fotografia original após consulta de controlo.

### 6.2.2. História Clínica

A Lucy, anteriormente ao episódio de urgência, já estava a ser acompanhada por apresentar sinais de relutância e descoordenação de movimentos, que numa fase inicial foram associados a causa ortopédica. Na história médica pregressa, sabe-se que a Lucy desde os 4 anos que apresentara queixas de vômito recorrente e hematoquezia esporádica que sempre responderam a tratamento sintomático, ambulatorio, ou em algumas situações, a hospitalização e fluidoterapia. A causa subjacente nunca foi investigada porque a Lucy tinha acesso a alguns “petiscos”, segundo o tutor. Cerca de três semanas antes do episódio de urgência, a Lucy, esteve no HVBA para realizar uma higienização e extração dentária dos dentes 205 e 206 (Sistema de *Triadan* Modificado). As análises pré-cirúrgicas concretizadas, hemograma e painel bioquímico geral, no dia da cirurgia, não revelaram quaisquer alterações com exceção de uma ligeira elevação do hematócrito.

### 6.2.3. Exame de Estado Geral

A Lucy apresentava condição corporal 3/5 e peso 12,600Kg. A paciente não apresentava sinais de astenia, encontrava-se obnubilada mas reativa a estímulos, ambulatoria, com ligeira ataxia especialmente evidente nos membros posteriores. Globo ocular brilhante, mucosas ligeiramente secas mas rosadas, com ligeiro atraso na prega de pele. TRC < 2 segundos, frequência cardíaca tendencialmente bradicardica, 48 bpm, frequência respiratória 34 rpm e temperatura retal 36,2°C. A auscultação cardíaca não revelou alterações dignas de registo. Os sons S1 e S2 audíveis sem sopros ou arritmias. A auscultação torácica também não revelou alterações, eram audíveis murmúrios

vesiculares bilaterais sem evidência de ruídos adventícios. A percussão torácica revelou som timpânico em todos os quadrantes. O pulso metatarsiano era palpável bilateralmente, regular, rítmico e síncrono. A palpação abdominal superficial e profunda não revelou quaisquer alterações. Os linfonodos mandibulares, pré-escapulares e poplíteos encontravam-se simétricos, móveis, não dolorosos e bem delimitados.

#### **6.2.4. Exame ortopédico dirigido**

Postura normal, sem desvio de aprumos, marcha lenta com ligeira ataxia dos membros posteriores. Sem assimetrias, dor, ou alteração da temperatura à palpação. Mobilidade articular mantida com alguma resistência na articulação coxofemoral.

#### **6.2.5. Exame neurológico dirigido**

Paciente obnubilada mas responsiva a estímulos táteis e acústicos, sem comportamentos obsessivos/compulsivos. Não foram encontrados quaisquer déficits proprioceptivos, nem alterações dos pares cranianos. Reflexos miotáticos normais e sem dor à palpação da coluna toracolombar.

#### **6.2.6. Lista de problemas**

Ataxia, mais evidente nos membros posteriores, prostração, hipotermia, bradicardia, história não confirmada de astenia, seguida de relutância ao movimento, vômito/diarreia crónica recorrente.

#### **6.2.7. Diagnósticos Diferenciais**

Alterações eletrolíticas como distúrbios do sódio, potássio, cloro, cálcio; Hipoglicemia; Hipoadrenocorticismo; Hipotireoidismo; Insuficiência Hepática, Insuficiência Renal; Doença ortopédica; Doença Neurológica.

#### **6.2.8. Plano**

Hospitalização para reposição de fluídos, regulação da temperatura corporal, tratamento de suporte e investigação da causa subjacente.

Uma vez que recentemente, à data da intervenção cirúrgica, a Lucy foi submetida a um painel analítico geral, sem alterações, optou-se por apenas realizar, numa primeira abordagem, análises complementares às anteriores.

## 6.2.9. Meios complementares de diagnóstico

### 6.2.9.1. Análises Bioquímicas

Tendo em conta a queixa principal referida pelo tutor, nesta consulta, e uma vez que recentemente tinha sido realizado um painel analítico geral, optou-se por analisar a glicemia e avaliar o cálcio (tabela 12).

Nestas análises, a Lucy apresentou apenas uma ligeira hipoglicemia, identificada a cinzento na tabela 12.

Tabela 12 - Análises bioquímicas da Lucy realizadas no episódio de urgência

| Descrição | Valor          | Intervalo de referência |
|-----------|----------------|-------------------------|
| Glucose   | <b>70 g/dl</b> | 75 - 128                |
| Cálcio    | 10,8 mg/dl     | 9,3 - 12,1              |

### 6.2.9.2. Ionograma

Ao ionograma, verificou-se a existência de hiponatremia e hipercalemia, identificadas a cinzento, e rácio Na:K de 14,4 (tabela 13).

Tabela 13 - Ionograma realizado na admissão da Lucy no hospital.

| Descrição  | Valor            | Intervalo de referência |
|------------|------------------|-------------------------|
| Sódio      | <b>131 mEq/L</b> | 141 - 152               |
| Potássio   | <b>9,1 mEq/L</b> | 3,8 - 5,0               |
| Cloro      | 104 mEq/L        | 102 - 117               |
| Rácio Na:K | 14,4             | -                       |

### 6.2.9.3. Eletrocardiograma

Uma vez que a Lucy apresentava hipercalemia severa, a monitorização eletrocardiográfica foi realizada com recurso ao monitor anestésico *Mindray PM8000®* e mantida até normalização da frequência e ritmo cardíaco. O eletrocardiograma revelou bradicardia de 49bpm e ausência de ondas P em todos os complexo QRS.

### 6.2.9.4. Medição da pressão arterial

A pressão arterial foi medida através do método oscilométrico *petMap classic - Blood Pressure Measurement Device®*. Foram realizadas 3 medições seriadas e calculada a média. A Lucy não apresentou alterações dignas de registo, mantendo pressão arterial sistólica de 134 mmHg, pressão arterial diastólica de 87 mmHg e pressão arterial média de 102 mmHg.

#### 6.2.9.5. Teste estimulação com ACTH

A medição de cortisol após a administração de ACTH (tabela 14) não demonstrou resposta adequada.

Tabela 14 - Teste de estimulação com ACTH da Lucy realizado no primeiro dia de hospitalização.

| Descrição         | Valor       | Intervalo de referência |
|-------------------|-------------|-------------------------|
| Cortisol Basal    | < 0,5 ug/dl | 0,5 - 3                 |
| Cortisol pós-ACTH | < 0,5 ug/dl | 6,0 – 17,0              |

#### 6.2.9.6. Diagnóstico Definitivo

Insuficiência adrenal aguda por Hipoadrenocorticismo primário.

#### 6.2.9.7. Tratamento

Após a avaliação analítica, iniciou-se de imediato a fluidoterapia IV com recurso a NaCl 0,9% suplementado com 5% de glucose, infundidos ao dobro da taxa de manutenção.

A manta térmica foi colocada a 38°C, até estabilização da temperatura da paciente e sob monitorização intensiva da temperatura retal.

O suporte glucocorticoide foi imediatamente iniciado através da administração de uma dose única de dexametasona (*Vetarcort*®) 0,2 mg/Kg IV.

Relativamente à hipercalemia, para além da suplementação da fluidoterapia com glucose, iniciou-se terapia cardioprotetora, dose única, de gluconato de cálcio a 10% (0,5 mL/Kg) em *bolus* lentos, sob monitorização eletrocardiográfica e da pressão arterial.

Após a estabilização, foi realizada uma colheita de sangue antes e depois da administração única de 0,25mg de ACTH sintético (*Synacthen Depo*®) por via IM.

A corticoterapia foi ajustada, 8h após a primeira administração de dexametasona, onde se iniciou a administração de metilprednisolona 0,5mg/kg IV BID.

A fluidoterapia foi adaptada, no último dia de internamento, para a taxa de manutenção.

Após a regularização do ionograma foi realizado um hemograma com o objetivo de documentar os valores à data da alta da Lucy e, ainda, de forma a comparar os dados obtidos nesse dia com o realizado no dia da intervenção cirúrgica (hematócrito de 60%). Nesta análise, a única alteração relevante foi a existência de anemia (hematócrito 30%) normocítica normocrômica.

### 6.2.10. Evolução

A Lucy esteve 48h em regime de internamento. A evolução dos valores analíticos encontram-se representados na figura 7.

| Monitorização analítica da Lucy durante o internamento                                                                                                                |                                                                                    |                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dia 1                                                                                                                                                                 | Dia 2                                                                              | Dia 3                                                                                                                            |
| <b>IONOGRAMA</b><br>Sódio – 131 mEq/L<br>Potássio – 9,1 mEq/L<br>Cloro - 104 mEq/L<br><br><b>ANÁLISES<br/>BIOQUÍMICAS</b><br>Glucose – 70 g/dl<br>Cálcio – 10,8 mg/dl | <b>IONOGRAMA</b><br>Sódio – 137 mEq/L<br>Potássio – 7,5 mEq/L<br>Cloro - 116 mEq/L | <b>IONOGRAMA</b><br>Sódio – 142 mEq/L<br>Potássio – 4,6 mEq/L<br>Cloro - 112 mEq/L<br><br><b>HEMOGRAMA</b><br>Hematócrito – 30 % |

Figura 7 – Esquema de monitorização analítica da Lucy durante o internamento no HVBA. Valores de referência: Sódio – 141- 152mEq/L; Potássio – 3,8 – 5,0mEq/L; Cloro – 102- 117mEq/L; Hematócrito – 39,0 – 56,0%.

Durante o tempo de hospitalização a Lucy demonstrou uma rápida e adequada resposta à fluidoterapia e administração de corticoides.

A ataxia deixou de ser observada no final do primeiro dia de internamento e nunca apresentou qualquer episódio de astenia. A frequência cardíaca, normalizou no segundo dia de hospitalização sem que fosse necessário outro tratamento coadjuvante e estabilizou numa média de 96 bpm durante os dias de internamento.

A manta térmica foi retirada no dia 2 uma vez que a Lucy já se apresentava normotérmica no exame físico da manhã.

As alterações eletrocardiográficas, visíveis durante a monitorização, nomeadamente a ausência de ondas P, foram corrigidas ao longo do primeiro dia. Sendo que no dia 2 já eram observáveis presença de onda P positiva, para cada complexo QRS.

No segundo dia de internamento introduziu-se proteção gástrica através da administração de um inibidor da bomba de protões, pantoprazol, na dose de 1mg/kg SID IV.

A Lucy manteve anorexia até à tarde do segundo dia de hospitalização onde foi introduzida alimentação húmida gastrointestinal (*Royal Canin*<sup>®</sup>).

Aquando da receção do resultado do teste de estimulação com ACTH, na tarde do dia 2, iniciou-se de imediato a administração de pivalato de desoxicorticosterona (*Zycortal*<sup>®</sup>) na dose de 2,2mg/Kg SC a cada 28 dias.

A Lucy teve alta hospitalar 48 horas após a admissão, depois da normalização das concentrações séricas de eletrólitos e alterações do exame físico.

Como especificações da alta, foi prescrito *ad eternum* a administração de  $\frac{3}{4}$  de *Lepicortinolo*<sup>®</sup> 5mg (dose 0,3mg/Kg) PO SID, *WeHemo*<sup>®</sup> (*Wepharma*<sup>®</sup>) como suplemento alimentar, 1,26mL SID e sugerida marcação de consulta de controlo e administração de *Zycortal*<sup>®</sup> (2,2mg/Kg SC) a cada 28 dias. Foi ainda referido ao tutor da Lucy, caso previsse situações de stresse adicional, a dose de *Lepicortinolo*<sup>®</sup> deveria ser aumentada para o dobro da dose habitual. Esta dose, deveria ser iniciada no dia anterior ao evento e continuada até ao dia seguinte.

De forma a avaliar possíveis alterações no ionograma, foram agendadas consultas de controlo 10 e 28 dias após a primeira administração do suporte  $\square$  ineralocorticóide que se verificaram dentro do intervalo de referência. Na consulta de controlo realizada no dia da segunda administração de *Zycortal*<sup>®</sup> onde não foram observadas alterações nas concentrações séricas de eletrólitos, o tutor referiu que nos últimos tempos demonstrara poliúria/polidipsia e algum grau de polifagia. No exame físico, observou-se um importante aumento do peso corporal para 14,4Kg. Desta forma, optou-se por ajustar a dose de prednisolona para 0,2mg/Kg SID, sensivelmente  $\frac{1}{2}$  comprimido de *Lepicortinolo*<sup>®</sup> 5mg e mantida a dose de pivalato de desoxicorticosterona.

Na consulta de controlo seguinte, correspondente à data da terceira administração de *Zycortal*<sup>®</sup>, o ionograma revelou uma ligeira hipocalcemia (identificada a cinzento na tabela 15). Desta forma, optou-se por reduzir a dose do suporte  $\square$  ineralocorticóide em 10%, ou seja, para 2mg/Kg e mantida a dose do suporte glucocorticoide.

Tabela 15 – Ionograma de controlo da Lucy 28 dias depois da segunda administração de *Zycortal*<sup>®</sup>

| Descrição  | Valor            | Intervalo de referência |
|------------|------------------|-------------------------|
| Sódio      | 150 mEq/L        | 141 – 152               |
| Potássio   | <b>3,7 mEq/L</b> | 3,8 – 5,0               |
| Cloro      | 115 mEq/L        | 102 – 117               |
| Rácio Na:K | 40,5             | -                       |

As seguintes consultas de controlo (tabela 16), cada com intervalo de 28 dias e mantendo a dose de *Zycortal*<sup>®</sup> em 2mg/Kg não revelaram alterações no ionograma. Os exames físicos da Lucy mantiveram-se sempre normais, sem queixas de poliúria/polidipsia, muito ativa e sem história de vômito ou diarreia, embora com aumento de peso ligeiro.

Tabela 16 – Evolução dos ionogramas de controlo da Lucy desde a décima até à décima sexta administração de *Zycortal*<sup>®</sup>

| Ionograma de controlo (tempo após a hospitalização) | 9 meses | 10 meses | 11 meses | 1 ano | 13 meses | 14 meses | 15 meses | Intervalo de referência | Unidade |
|-----------------------------------------------------|---------|----------|----------|-------|----------|----------|----------|-------------------------|---------|
| Sódio                                               | 142     | 148      | 149      | 148   | 147      | 149      | 150      | 141 – 152               | mEq/L   |
| Potássio                                            | 3,8     | 4,2      | 3,9      | 3,8   | 3,9      | 3,9      | 3,9      | 3,8 – 5,0               | mEq/L   |
| Cloro                                               | 105     | 111      | 112      | 105   | 112      | 108      | 110      | 102 – 117               | mEq/L   |
| Rácio Na:K                                          | 37,2    | 35,7     | 38,2     | 38,9  | 38,6     | 38,2     | 38,4     | -                       |         |

### 6.3. Caso Clínico 3 – Cenhôr

#### 6.3.1. Paciente

Cenhôr (figura 8), macho inteiro de raça Serra da Estrela, com 5 anos de idade. Adotado ainda em cachorro, *indoor*, sem outros coabitantes e com acesso à rua controlado várias vezes por dia. Vacinação core, desparasitação interna e externa em dia.

O Cenhôr foi apresentado à consulta por, desde há algum tempo, exibir corrimento ocular purulento e lesões dérmicas que não demonstraram resposta ao tratamento. Associado a estas alterações o tutor referia que após internamento anterior, devido a uma gastroenterite diagnosticada noutro CAMV, 6 meses antes, o Cenhôr nunca mais teria sido o mesmo, sendo que desde aí, tornou-se um cão muito mais sedentário e com diminuição drástica e constante no apetite.



Figura 8 - Cenhôr, fotografia gentilmente cedida pelo tutor.

#### 6.3.2. História Clínica

Segundo o tutor, o Cenhôr foi sempre um cão ativo mas doente. Tinha sempre alguma infeção/inflamação a decorrer. Teve algumas vezes broncopneumonia, dermatite, otite, conjuntivite e não raramente episódios auto limitantes de diarreias e/ou vômitos. Relativamente às lesões nasais, já teriam sido diagnosticadas como rinite crónica por *Pseudomonas spp.* e indicado ao tutor que não haveria tratamento.

Cerca de 6 meses antes desta consulta, o Cenhôr, tinha tido um episódio grave de prostração e astenia severas (figura 9) associadas a uma dejeção de hematoquézia fétida, onde eram visíveis inúmeros coágulos de sangue. Nesse dia, o Cenhôr foi levado a um CAMV, em emergência, onde foi diagnosticado com gastroenterite. Durante o internamento, onde esteve 10 dias, apenas foi realizado tratamento de suporte com líquidos, antibióticos, proteção gástrica e corticosteroides. Embora o emagrecimento drástico que apresentou durante a hospitalização (figura 10), o Cenhôr manteve-se estável após a alta, apesar da anorexia quase total e apatia permanente relatada pelo tutor.



Figura 9 – Cenhor, imediatamente antes de ser levado para consulta de urgência. Fotografia gentilmente cedida pelo tutor.



Figura 10 - Cenhor no dia da alta hospitalar após a primeira crise Addisoniana. Fotografia gentilmente cedida pelo tutor.

### 6.3.3. Exame de Estado Geral

Animal caquético, com condição corporal 1,5/5 e peso 36,1Kg. Estado mental alerta, globo ocular brilhante, mucosas húmidas mas ligeiramente pálidas. O TRC < 2 segundos, frequência cardíaca normal, 120 bpm, frequência respiratória 31 rpm e temperatura retal 38,7°C. À auscultação cardíaca os sons S1 e S2 eram audíveis sem sopros ou arritmias e na auscultação torácica eram audíveis murmúrios vesiculares com ausência de ruídos adventícios. O pulso metatarsiano e femoral eram palpáveis bilateralmente, regulares, rítmicos e síncronos. Na palpação abdominal superficial e profunda não demonstrou qualquer sinal de desconforto. Os linfonodos mandibulares, pré-escapulares e poplíteos, encontravam-se simétricos, móveis, não dolorosos e bem delimitados. O exame oftalmológico demonstrou presença de conjuntivite folicular da membrana nictitante, em ambos os olhos. Na região dorsal e ventral do plano nasal eram visíveis áreas eritematosas cobertas por crostas, sem sinais de hiperqueratose, assim como zonas de despigmentação nas junções mucocutâneas. Eram ainda visíveis, principalmente nos membros anteriores, lesões alopécicas e eritematosas, nas regiões articulares, compatíveis com dermatite acral por lambadura.

### 6.3.4. Lista de problemas

Caquexia; Hiporexia; Conjuntivite folicular da membrana nictitante; Lesões eritematosas cobertas por crostas no plano nasal; Despigmentação das junções mucocutâneas; Dermatite acral por lambadura nas regiões articulares;

### 6.3.5. Diagnósticos Diferenciais

Rinite crónica com despigmentação junções mucocutâneas:

Leishmaniose

Aspergilose

Rinite Linfoplasmocitária

Lupus

Dermatite acral por lambedura nas regiões articulares

Poliartrite inflamatória ou infecciosa

Hipotireoidismo

Hipoadrenocorticismo

### 6.3.6. Plano

Uma vez que ao exame físico o animal se apresentava com sinais de doença sistêmica e, tendo em conta, que a crise anteriormente diagnosticada era fortemente sugestiva de HpAC, foi realizado um painel analítico geral com ionograma e medição do cortisol basal. Para além desses exames, foi realizado o despiste de Leishmaniose, *Rickettsiose*, *Ehrlichiose*, *Babesiose* e ainda análises urinárias.

Como plano futuro e após estabilização dos sinais clínicos do paciente, o objetivo seria a realização de rinoscopia com biópsia e colheita de material para cultura bacteriológica e fúngica, radiografia torácica, artrocentese para colheita de líquido sinovial e posterior estudo citológico e, ainda, punção medular para confirmação/despiste de Leishmaniose.

### 6.3.7. Meios complementares de diagnóstico

#### 6.3.7.1. Análises Bioquímicas

Nas análises bioquímicas, foi visível a presença de hipoalbuminemia grave, hipoglicemia e, ainda, de azotemia (identificadas a cinzento na tabela 17).

Tabela 17 - Análises bioquímicas do Cenhôr na primeira consulta no Hospital.

| Descrição  | Valor            | Intervalo de referência |
|------------|------------------|-------------------------|
| Globulinas | 3,7 g/dl         | 2,5 – 4,5               |
| Albumina   | <b>1,3 g/dl</b>  | 2,2 – 3,5               |
| ALP        | <50 U/L          | 0 - 130                 |
| Glucose    | <b>56 g/dl</b>   | 72 - 122                |
| GPT        | 21 U/L           | 0 - 113                 |
| Creatinina | <b>1,6 mg/dl</b> | 0,8 – 1,4               |
| Ureia      | <b>40 mg/dl</b>  | 6 – 25                  |

### 6.3.7.2. Hemograma

Ao hemograma apresentou uma ligeira anemia normocítica, normocrômica e ainda linfocitose, identificadas a cinzento na tabela 18.

Tabela 18 - Hemograma do Cenhora na primeira consulta no Hospital

| Descrição                                            | Valor                             | Intervalo de referência |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| Leucócitos                                           | 15,17 x 10 <sup>9</sup> / L       | 6,0 – 17,0              |
| Linfócitos                                           | <b>6,44 x 10<sup>9</sup> / L</b>  | 0,83 – 4,69             |
| Monócitos                                            | 0,74 x 10 <sup>9</sup> / L        | 0,14 – 1,97             |
| Neutrófilos                                          | 6,69 x 10 <sup>9</sup> / L        | 3,62 – 11,32            |
| Eosinófilos                                          | 1,29 %                            | 0,04 – 1,56             |
| Eritrócitos                                          | <b>4,5 x 10<sup>12</sup> g/ L</b> | 5,1 – 8,5               |
| Hemoglobina                                          | <b>10,7 g/dL</b>                  | 11 - 19                 |
| Hematócrito                                          | <b>34,9 %</b>                     | 36,0 – 56,0             |
| Volume Corpuscular Médio (MCV)                       | 77,4 fL                           | 62,0 -78,0              |
| Hemoglobina Corpuscular Média (MCH)                  | 23,8 pg                           | 21 - 28                 |
| Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média (MCHC) | 30,7 g/dL                         | 30 – 38                 |
| Distribuição dos eritrócitos (RDW)                   | 14,3 %                            | 11,5 – 15,9             |
| Plaquetas                                            | 237 x 10 <sup>9</sup> / L         | 200 – 460               |
| Volume Plaquetário Médio (MPV)                       | 8,5 fL                            | 7,3 – 11,2              |

### 6.3.7.3. Ionograma

Ao Ionograma não foram visíveis quaisquer alterações (tabela 19).

Tabela 19 - Ionograma do Cenhora na primeira consulta no Hospital.

| Descrição  | Valor       | Intervalo de referência |
|------------|-------------|-------------------------|
| Sódio      | 156,2 mEq/L | 144 – 160               |
| Potássio   | 5,37 mEq/L  | 3,5 – 5,8               |
| Cloro      | 119 mEq/L   | 109 - 122               |
| Rácio Na:K | 29,1        | -                       |

### 6.3.7.4. Serologia

Foi realizado um perfil serológico de hemoparasitas, alargado, para pesquisa de *Rickettsia* spp. e *Ehrlichia*, *Babesia* spp. e *Leishmania* spp.. Os resultados obtidos encontravam-se negativos com exceção da *Leishmania* spp. com uma RZ (0,92) considerada duvidosa.

### 6.3.7.5. Análise urinária

Na análise urinária foi realizada tira, sedimento e medição da densidade urinária com recurso ao refratómetro. Neste meio complementar de diagnóstico não foram encontradas alterações dignas de registo, com exceção de uma ligeira diminuição da densidade urinária para 1014.

### 6.3.7.6. Rácio proteína/creatinina na urina

Foi ainda realizado o rácio proteína/creatinina urina que apresentou um resultado normal, dentro do valor de referência (tabela 20).

Tabela 20 - Rácio proteína/creatinina na urina realizado ao Cenhôr na primeira consulta no hospital

| Descrição                    | Valor | Intervalo de referência |
|------------------------------|-------|-------------------------|
| Proteína/Creatinina na urina | 0,27  | 0,2 – 0,5               |

### 6.3.7.7. Medição do Cortisol Basal

A medição do cortisol basal demonstrou um valor ilegível e muito inferior ao valor referência (tabela 21).

Tabela 21 - Medição do cortisol basal na primeira consulta do Cenhôr.

| Descrição           | Valor      | Intervalo de referência |
|---------------------|------------|-------------------------|
| Cortisol basal (T0) | <0,5 µg/dL | 1 - 6                   |

### 6.3.7.8. Teste de estimulação com ACTH

O teste de estimulação com ACTH não demonstrou qualquer resposta à administração do composto (tabela 22).

Tabela 22 - Teste de estimulação com ACTH realizado após resultado da medição do cortisol basal do Cenhôr.

| Descrição         | Valor       | Intervalo de referência |
|-------------------|-------------|-------------------------|
| Cortisol Basal    | < 0,5 µg/dL | 1 - 6                   |
| Cortisol pós-ACTH | < 0,5 µg/dL | 2 – 5                   |

### 6.3.8. Diagnóstico Definitivo

Hipoadrenocorticismo apenas com déficit em glucocorticoides.

### 6.3.9. Tratamento

Após avaliação dos exames complementares de diagnóstico e, na ausência de alterações no ionograma, iniciou-se imediatamente suporte glucocorticoide. Foi prescrito como terapêutica crônica, prednisolona (*Medrol*® 4mg) na dose de 0,2mg/Kg, aproximadamente 1,5 comprimidos, SID.

De forma a avaliar possíveis alterações analíticas e/ou manifestação de sinais clínicos, associados à instituição da terapêutica, foi agendada nova consulta de controlo 10 dias após a prescrição.

Os restantes exames clínicos como a artrocentese, punção medular e rinoscopia ficaram pendentes até que HpAC estivesse controlado, uma vez que o Cenhôr teria de ser submetido a anestesia e, por isso, a um fator de stresse adicional.

### 6.3.10. Evolução

Na primeira consulta de controlo após o início da medicação, a diferença no exame clínico foi francamente notória. As alterações no plano nasal, conjuntiva ocular e as lesões de dermatite acral por lambedura, desapareceram por completo. O tutor referiu que o Cenhôr “era outro cão” muito ativo e com apetite, tendo o mesmo em 10 dias, aumentado de peso 0,7Kg. As análises clínicas de controlo (tabela 23) encontravam-se sem alterações e, por isso, optou-se por não iniciar o suporte mineralocorticoide. Desta forma, manteve-se o plano terapêutico anteriormente descrito e foi agendada nova consulta de controlo 20 dias depois.

Tabela 23 - Análises bioquímicas do Cenhôr na primeira consulta de controlo.

| Descrição  | Valor       | Intervalo de referência |
|------------|-------------|-------------------------|
| Ureia      | 13 mg/dl    | 6 - 25                  |
| Creatinina | 1,3 mg/dl   | 0,8 – 1,4               |
| Glucose    | 89 mg/dl    | 72 - 122                |
| Sódio      | 149,9 mEq/L | 144 – 160               |
| Potássio   | 4,10 mEq/L  | 3,5 – 5,8               |
| Cloro      | 114,3 mEq/L | 109 - 122               |
| Rácio Na:K | 36,56       | -                       |

Na segunda consulta de controlo, um mês após o diagnóstico, o Cenhôr manteve-se estável e sem queixas de poliúria/polidipsia fraqueza ou sinais gastrointestinais. Os resultados das análises mantiveram-se dentro do intervalo de referência e, por esse motivo, não se iniciou a administração de *Zycortal*<sup>®</sup>, mantendo-se a dosagem já instituída de prednisolona.

Nas consultas de controlo seguintes, realizadas a cada 3 meses, o ionograma nunca apresentou quaisquer alterações e por isso o suporte mineralocorticoide nunca foi necessário ao paciente. Durante este período a única alteração que o Cenhôr apresentou foram quadros de colite, autolimitantes. Cerca de três meses após o diagnóstico inicial, o Cenhôr estabilizou o peso corporal em 48Kg correspondente a uma condição corporal 3/5. Com o aumento de peso que se verificou entre consultas e, mantendo 1,5 comprimidos de Medrol<sup>®</sup> 4 mg, a dose foi involuntariamente ajustada em 0,125 mg SID. Porém, e uma vez que se o Cenhôr se encontrava estável, essa dose não foi modificada.

O tutor do Cenhôr relata que é de facto “um novo cão” descreve-o como ativo e explorador. Desde o diagnóstico e início da terapêutica não voltou a ter crises de agudização da doença, nem recidivas das lesões crónicas de pele. Nunca chegou a apresentar défice de mineralocorticoides mantendo-se estável apenas com prednisolona e alimentação gastrointestinal *Hills*<sup>®</sup>.

## 6.4. Caso Clínico 4 – Lucky

### 6.4.1. Paciente

Lucky (figura 11), macho em estado reprodutivo não fértil (castrado) de raça indefinida com cerca 3 de anos. É *outdoor* com acesso não controlado à rua, duas vezes por dia e coabita com duas gatas. Vacinação *core* e desparasitação interna e externa em dia.



Figura 11 - Lucky, fotografia gentilmente cedida pela tutora.

O Lucky surgiu no hospital em situação de urgência com queixa de quatro episódios de vômito com conteúdo alimentar associado a prostração desde há 2 dias. Segundo a tutora, e uma vez que o Lucky tem acesso à rua sem trela, não podia descartar ingestão de corpos estranhos ou tóxicos durante os passeios.

### 6.4.2. História Clínica

Segundo a tutora, o Lucky foi sempre saudável. Foi encontrado à porta de casa e por isso adotado já adulto. Não se conhece história médica pregressa mas desde a adoção não demonstrou nunca sinais de doença. Dois anos antes do episódio de urgência tinha sido testado para Leishmaniose, tendo apresentado um resultado negativo.

### 6.4.3. Exame de Estado Geral

Paciente alerta e responsivo mas ligeiramente prostrado. Condição corporal 3/5, correspondente a 33Kg. Globo ocular afundado, mucosas secas mas rosadas e atraso evidente na prega pele. TRC < 2 segundos, FC 128 bpm, FR 40 rpm, temperatura retal 38,1°C.

Auscultação cardíaca sem sopros ou arritmias sendo audíveis os sons S1 e S2. Na auscultação torácica eram identificáveis murmúrios vesiculares em ambos os hemitórax esquerdo e direito e não foram reconhecidos ruídos adventícios. Pulso metatarsiano ausente, no entanto, o pulso femoral era palpável bilateralmente, regular, rítmico e síncrono.

À palpação abdominal, superficial e profunda, não houve qualquer evidência de dor ou assimetrias. Linfonodos mandibulares, pré-escapulares e poplíteos sem alterações dignas de registo.

#### 6.4.4. Lista de problemas

História de vômito e prostração, desidratação de 7%, Hipotensão.

#### 6.4.5. Diagnósticos Diferenciais

Indiscrição alimentar, ingestão de corpo estranho, ingestão de tóxico hipotensor, Gastrite, Insuficiência renal aguda/crônica, Insuficiência/insulto hepático, Leptospirose, Hipoadrenocorticismo, Hipotiroidismo.

#### 6.4.6. Plano

Uma vez que os sinais clínicos eram muito inespecíficos, optou-se por iniciar investigação através de um painel analítico geral, raio x abdominal, urianálise e eletrocardiograma.

#### 6.4.7. Meios complementares de diagnóstico

##### 6.4.7.1. Análises Bioquímicas

O resultado das análises bioquímicas demonstrou presença de azotemia e hipoalbuminemia, identificadas a cinzento (tabela 24).

Tabela 24 - Análises bioquímicas realizadas ao Lucky na admissão ao hospital.

| Descrição  | Valor            | Intervalo de referência |
|------------|------------------|-------------------------|
| Albumina   | <b>1,9 g/dl</b>  | 2,2 – 3,5               |
| ALP        | <50 U/L          | 0 - 130                 |
| Glucose    | 76 g/dl          | 72 - 122                |
| GPT        | 49 U/L           | 0 - 113                 |
| Creatinina | <b>3,3 mg/dl</b> | 0,8 – 1,4               |
| Ureia      | <b>100 mg/dl</b> | 6 – 25                  |

##### 6.4.7.2. Hemograma

O hemograma revelou leucocitose por linfocitose, sem alterações dos outros parâmetros hematológicos (alterações identificadas a cinzento na tabela 25).

Tabela 25 - Hemograma do Lucky na admissão ao hospital.

| Descrição                                            | Valor                            | Intervalo de referência |
|------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| Leucócitos                                           | 18,47 x 10 <sup>9</sup> / L      | 6,0 – 17,0              |
| Linfócitos                                           | <b>9,56 x 10<sup>9</sup> / L</b> | 0,83 – 4,69             |
| Monócitos                                            | 1,02 x 10 <sup>9</sup> / L       | 0,14 – 1,97             |
| Neutrófilos                                          | 6,77 x 10 <sup>9</sup> / L       | 3,62 – 11,32            |
| Eosinófilos                                          | 1,04 %                           | 0,04 – 1,56             |
| Eritrócitos                                          | 6,49 x 10 <sup>12</sup> g/ L     | 5,1 – 8,5               |
| Hemoglobina                                          | 15,1 g/dL                        | 11 - 19                 |
| Hematócrito                                          | 45,4 %                           | 36,0 – 56,0             |
| Volume Corpuscular Médio (MCV)                       | 69,9 fL                          | 62,0 -78,0              |
| Hemoglobina Corpuscular Média (MCH)                  | 23,3 pg                          | 21 - 28                 |
| Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média (MCHC) | 33,3 g/dL                        | 30 – 38                 |
| Distribuição dos eritrócitos (RDW)                   | 12,4 %                           | 11,5 – 15,9             |
| Plaquetas                                            | 300 x 10 <sup>9</sup> / L        | 200 – 460               |
| Volume Plaquetário Médio (MPV)                       | 9,5 fL                           | 7,3 – 11,2              |

#### 6.4.7.3. Ionograma

No ionograma identificou-se a existência de hiponatremia, hipercalemia e hipocloremia, identificadas a cinzento na tabela 26 e, ainda, rácio Na:K de 20,6.

Tabela 26 - Ionograma do Lucky na admissão ao hospital.

| Descrição  | Valor              | Intervalo de referência |
|------------|--------------------|-------------------------|
| Sódio      | <b>126,7 mEq/L</b> | 144 – 160               |
| Potássio   | <b>6,15 mEq/L</b>  | 3,5 – 5,8               |
| Cloro      | <b>98,7 mEq/L</b>  | 109 - 122               |
| Rácio Na:K | 20,6               | -                       |

#### 6.4.7.4. Eletrocardiograma

O eletrocardiograma não demonstrou qualquer alteração no traçado eletrocardiográfico bem como no ritmo cardíaco.

#### 6.4.7.5. Medição da pressão arterial

A medição da pressão arterial não revelou quaisquer alterações. O Lucky apresentou pressão arterial sistólica – 106 mmHg , pressão arterial diastólica - 51 mmHg e pressão arterial média de 69 mmHg.

#### 6.4.7.6. Análise urinária

A análise urinária encontrava-se dentro do intervalo de concentração mínima (1016 no refratômetro). No entanto, a tira urinária revelou proteinúria ligeira (1+) e hematúria (2+).

No que se refere ao exame microscópico do sedimento, foi identificada piúria ligeira, compatível com inflamação/infeção do trato urinário e, ainda, um número aumentado de células de transição, oriundas da mucosa da pélvis renal, ureteres, bexiga e/ou uretra proximal.

#### 6.4.7.7. Teste de estimulação com ACTH

O teste de estimulação com ACTH não demonstrou qualquer resposta à administração do composto (tabela 27).

Tabela 27 - Teste de estimulação com ACTH do Lucky.

| Descrição         | Valor       | Intervalo de referência |
|-------------------|-------------|-------------------------|
| Cortisol Basal    | < 0,5 µg/dL | 1 - 6                   |
| Cortisol pós-ACTH | < 0,5 µg/dL | 2 – 5                   |

#### 6.4.8. Diagnóstico Definitivo

Insuficiência adrenal aguda por Hipoadrenocorticismo primário.

#### 6.4.9. Tratamento

Iniciou-se de imediato tratamento enquanto era aguardado o resultado do RT PCR de leptospira e exame microbiológico da urina recolhida por cistocentese, nomeadamente cultura e teste de sensibilidade a antibióticos.

O Lucky iniciou fluidoterapia com NaCl 0,9% suplementado com 5% de glucose infundido à taxa de manutenção com 7% de desidratação. Foi medicado com Ranitidina 2mg/kg IV BID, Maropitant 1mg/Kg SC e Amoxicilina + Ácido Clavulânico 20mg/kg SC SID.

Após estabilização hemodinâmica e hidroeletrólítica, o caso do Lucky foi referenciado para outro CAMV uma vez que o Hospital Escolar não conseguia assegurar a vigilância noturna do paciente.

#### 6.4.10. Evolução

Uma semana depois de ter alta do CAMV para onde foi referido após a triagem no Hospital Escolar, o Lucky voltou para consulta de seguimento. Segundo o relatório médico, acerca da evolução do paciente, durante a hospitalização e mesmo após a introdução do suporte mineralocorticoide e glucocorticoide, o Lucky manteve-se em estado hipotenso demorando cerca de uma semana até estabilização completa da pressão arterial. O plano terapêutico incluído nas especificações da alta, encontram-se representados na tabela 28.

Tabela 28 - Prescrições terapêuticas à data da alta do Lucky

| Medicação                                             | Dose       | Frequência de Administração |
|-------------------------------------------------------|------------|-----------------------------|
| Amoxicilina + Ácido Clavulânico                       | 14,6 mg/Kg | BID                         |
| Omeprazol                                             | 1,2 mg/Kg  | SID                         |
| Prednisolona                                          | 0,3 mg/Kg  | BID                         |
| Pivalato de desoxicorticosterona ( <i>Zycortal</i> ®) | 2,2 mg/Kg  | Cada 28 dias                |

Na primeira consulta de controlo, no Hospital escolar, o Lucky não apresentou quaisquer alterações no exame de estado geral e quando questionada, a tutora referiu que o Lucky já teria voltado a ser “cão habitual”, com apetite e brincalhão. Nessa altura, o resultado do RT-PCR de leptospira já se sabia negativo e a cultura microbiológica chegara também negativa. Dessa forma, a administração de antibiótico e protetor gástrico foram interrompidas, a dose de suporte glucocorticoide mantida e o plano de acompanhamento do HpAC, retomado.

Na consulta seguinte, dia da segunda administração de *Zycortal*®, apesar de se manter ativo e com apetite, apresentava atrofia dos músculos temporais. Nas análises realizadas (hemograma, ionograma, ureia e creatinina), as únicas alterações relevantes foram a presença de trombocitose, associada aos corticosteroides, e hipocalcemia ligeira (3,23 mEq/L) (rácio Na:K=50). Desta forma, optou-se por reajustar ambas as doses. A prednisolona foi reduzida para 0,15mg/Kg BID e o suporte mineralocorticoide reduzido para 2,0 mg/Kg SC cada 28 dias.

Cerca de 15 dias após a segunda administração de *Zycortal*®, o Lucky voltou para reavaliação de ionograma e sinais clínicos. O exame de estado geral mantinha atrofia dos músculos temporais e a tutora referiu existência de polifagia, que se refletiu no aumento

do peso. Analiticamente, mantinha trombocitose, hipocalemia e hipernatremia sendo necessário novo reajuste das doses. Desta forma, decidiu-se que na administração seguinte o suporte mineralocorticoide seria reduzido para 1,5mg/Kg, sendo o suporte glucocorticoide imediatamente alterado de 0,15mg/Kg BID para a mesma dosagem SID.

Após o reajuste terapêutico anteriormente citado e depois de alcançada a estabilidade terapêutica, os controlos clínicos/analíticos passaram a ser realizados a cada 4 meses.

Durante esse período e até à atualidade, o Lucky apenas voltou a demonstrar alterações analíticas pontuais, nomeadamente nos valores de potássio, que necessitaram de ajustes da dose de *Zycortal*<sup>®</sup> estando, neste momento, estagnado em 1 mg/kg. No que se refere às alterações clínicas propriamente ditas, o ajuste do suporte glucocorticoide foi também sendo gradual e adaptado às necessidades do paciente, permanecendo em 0,1mg/Kg SID.

Atualmente, o Lucky encontra-se estável e as doses mais baixas efetivas foram encontradas. A perda de peso revelou-se um desafio, não pela terapêutica crónica com corticosteroides, mas pela dificuldade que a tutora demonstrou em controlar a quantidade de alimento que disponibiliza. Continua ativo, alegre e não voltou a ter qualquer episódio de distúrbios gastrointestinais. Mantém as administrações de *Zycortal*<sup>®</sup> a cada 28 dias e controlo analítico a cada 4 meses.

## 7. Discussão

O Hipoadrenocorticismo canino, é uma doença que não apresenta sinais clínicos patognomônicos e que, ao exibir uma evolução ténue e insidiosa, torna o seu diagnóstico desafiante (Galac *et al.*, 2010).

Embora considerada uma doença pouco frequente, com incidência inferior a 0,5%, a sua importância está intimamente relacionada com a morbilidade e mortalidade que lhe estão associadas (Mooney, 2020).

A existência de Hipoadrenocorticismo pode ocorrer por uma deficiente produção de CRH ou ACTH (origem hipotalâmica ou hipofisária, respetivamente) sendo, nesses casos, descrito como HpAC secundário. Por outro lado, quando a lesão ocorre diretamente a nível do córtex da glândula adrenal, é descrito como HpAC primário. Quando esta endocrinopatia tem origem na glândula adrenal, o que ocorre em 95% dos casos, a sua origem é predominantemente imunomediada (Mooney, 2020).

No HpAC primário, em cerca de 90% dos animais afetados, coexistem sinais de hipocortisolemia e hipoaldosteronemia, como nos casos da Garota, da Lucy e do Lucky. Nos restantes 10%, apesar de poder existir hipoaldosteronismo, os eletrólitos mantêm-se dentro do intervalo de referência, sendo apenas visíveis sinais associados ao défice de glucocorticoides, como no caso do Cenhor (Baumstark *et al.*, 2014; Reusch, 2014; Kalenyak & Heilmann, 2018; Mooney, 2020).

Epidemiologicamente, o HpAC primário, tem maior prevalência em fêmeas e surge, com maior expressividade, aos 4 anos de idade (Feldman & Nelson 2004b). Nos quatro casos apresentados, apenas dois, ocorreram em fêmeas e as idades dos animais incluídos variaram entre os 3 e os 7 anos. Esta variabilidade na idade dos animais, quando comparado com o que é referido pela bibliografia, pode estar relacionada com o quão breve e rigoroso é o diagnóstico, por parte do clínico responsável. Os sinais clínicos exibidos pela Lucy, caso onde o diagnóstico foi mais tardio, foi várias vezes gerido como gastroenterite recorrente por indiscrição alimentar e por isso, a causa subjacente às alterações gastrointestinais nunca foi investigada. Adicionalmente, sinais clínicos como a bradicardia associada a prostração severa são, principalmente no Alentejo onde grande parte dos animais têm aptidão de caça e são exclusivamente *outdoor*, muitas vezes confundidos com patologia tóxica que responde a tratamento de suporte. Por outro lado, a utilização de terapia empírica com corticosteroides, sem indicação terapêutica, que

resolvem temporariamente as crises/queixas mascara a causa primária e atrasa, ou anula, a investigação clínica.

Relativamente à predisposição racial, raças como *Duck Tolling Retriever* da Nova Escócia, *Poodle Standard* e o Cão de Água Português têm herança genética comprovada (Hughes, *et al.*, 2007; Famula, Belanger & Oberbauer, 2003). No entanto, nos quatro casos clínicos apresentados, Garota (Podengo Português), Lucy (Cruzada de Pointer), Cenhor (Serra da Estrela) e Lucky (Raça Indefinida) nenhum dos animais apresenta predisposição genética. Porém, e apesar da ausência da evidência científica, os animais de raça indefinida encontram-se, sobre representados pela bibliografia.

Em relação aos sinais clínicos e *timing* de diagnóstico, a maioria dos animais com HpAC são reconhecidos quando em crise adrenal aguda, principalmente porque, na grande maioria das vezes, se apresentam em bradicardia mesmo perante um choque hipovolémico (Scott-Moncrieff, 2015). Ao contrário do que é referido pela bibliografia, nos casos dos animais referidos neste relatório, três, foram diagnosticados perante crise Addisoniana e desses três, apenas a Garota e a Lucy se apresentaram bradicárdicas. Adicionalmente, o único animal que se apresentou à consulta em choque hipovolémico, foi a Garota. A Lucy e o Lucky, embora desidratados, mantiveram os parâmetros do estado de perfusão sem alterações. A discrepância deste facto, com o que é referido na literatura, pode estar relacionado com rapidez com que as alterações foram percebidas pelos tutores e com o tempo de chegada ao hospital. Isto pode ser explicado, principalmente, pelo papel da aldosterona no organismo. Sabe-se, que esta hormona, é responsável pela excreção de potássio e absorção de sódio primariamente a nível do túbulo renal. Na sua ausência, haverá um aumento da excreção de sódio pelo organismo. Esta excreção de sódio, ao diminuir a osmolaridade do interstício renal, altera o gradiente de concentração e diminui a capacidade de reabsorção de água. Embora que em menor proporção, a presença de hipoaldosteronismo também se reflete a nível intestinal, uma vez que o défice de aldosterona e a diminuição da absorção de sódio a nível do cólon, diminuem, paralelamente, a absorção de água e cloro. A ausência de absorção de água, sódio e cloro, levam à existência de diarreia que contribuem para a depleção de volume no organismo. À medida que a perda de volume ocorre, o choque instala-se e o contexto de emergência intensifica-se. Adicionalmente, a diminuição da excreção de potássio leva à hipercalemia que intervém na alteração da condução cardíaca e no aumento do período refratário. A associação destas alterações resulta em bradicardia e potencia o aparecimento de arritmias graves, que impendem o organismo de responder de forma

fisiológica ao choque (Boysen, 2008; Mooney, 2020). Se associarmos o hipoaldosteronismo ao hipocortisolismo o quadro clínico é agravado. A deficiência de cortisol está associada a uma diminuição da pressão sanguínea, ao aumento da perda de volume intravascular, como consequência do aumento da permeabilidade vascular, e ainda, ao surgimento de hipoglicemia, atribuído à diminuição da gliconeogénese (Boysen, 2008). Desta forma, quanto mais precocemente os sinais forem reconhecidos, menor probabilidade existe de evolução do quadro clínico.

Ainda no que se refere às alterações dos três casos acima referidos, estes, têm em comum a inclusão do ionograma como análise integrante do painel geral de diagnóstico, realizado na admissão dos animais ao hospital. Esta análise, muitas vezes subvalorizada, quando realizada à chegada dos animais ao hospital, permite verificar alterações eletrolíticas de base. Caso a colheita de sangue seja apenas realizada posteriormente ao início da fluidoterapia, os valores serão analisados de forma enviesada e alterações ténues podem ser relativizadas.

Quanto aos sinais clínicos, segundo a bibliografia, os três considerados mais comuns, e que surgem em mais de 50% dos animais com Addison, são a letargia, anorexia e a presença de vômito (Greco, 2007). Porém, e apesar da existência das duas primeiras alterações em todos os animais, a presença de vômito foi apenas relatado nos casos clínicos da Garota e do Lucky. Ainda segundo a literatura, esses mesmos sinais clínicos, principalmente no que se refere aos distúrbios gastrointestinais surgem, até 43% das vezes, de forma intermitente (Klein & Peterson, 2010). Nos casos apresentados, para além dos achados anteriormente descritos na anamnese e exame de estado geral, a história clínica mais relatada pelos tutores foi a diarreia crónica, com ou sem hematoquézia, associada a vômito intermitente. Estes sinais clínicos, foram descritos na Lucy e no Senhor que curiosamente não apresentaram queixa de vômito no momento da consulta. Ainda no que diz respeito à anamnese, nomeadamente, às causas que despoletam a crise adrenal aguda, a bibliografia refere a possibilidade de início súbito ou aparecimento decorrente de uma situação de stresse (Klein & Peterson, 2010). Mesmo não conseguindo identificar o *trigger* nos três casos diagnosticados nessas circunstâncias, no caso da Garota, a agudização da doença surgiu após separação da ninhada. Este dado da anamnese é extremamente relevante, na medida em que a perda desse vínculo, desencadeia uma necessidade de resposta de stresse que um cão com HpAC não é capaz de contrapor. Já no caso do Senhor, com alguma especificidade pela ausência de alterações no ionograma, o motivo da consulta foi o corrimento ocular purulento e as lesões dermatológicas que

não respondiam ao tratamento, associados à alteração da atividade após uma crise Addisoniana incorretamente diagnosticada. Neste caso, as informações mais relevantes da história clínica foram a, quase, permanente existência de infeções/inflamações e os constantes episódios de vômito e diarreia, frequentemente associados a sangramento gastrointestinal. Apesar do aumento da concentração de esteroides no organismo ser referido na bibliografia como a causa mais frequente de ulceração gastrointestinal, associado à inibição da síntese de prostaglandinas, sabe-se que quando em concentrações fisiológicas, o cortisol é importante na manutenção da mucosa gástrica. As suas principais funções são a manutenção da integridade do epitélio intestinal, a manutenção do normal fluxo sanguíneo e a produção de muco (Daure, Ross & Webster, 2017). Desta forma, quando o cortisol se encontra em concentrações inferiores às necessárias à homeostasia, a mucosa gastrointestinal fica sensibilizada, predispondo a ocorrência de hemorragia, como aconteceu, de forma mais evidente, no caso do Cenhôr.

Depois do exame físico e tendo por base a lista de problemas encontrada, as análises laboratoriais são uma etapa essencial, que permitem ao clínico ajustar os diagnósticos diferenciais estabelecidos inicialmente.

No Hipoadrenocorticismo, as alterações observadas no hemograma, painel bioquímico e urianálise não são patognomónicas. Aliás, muitas vezes, mimetizam doenças com prevalência superior à desta endocrinopatia. Alterações como insuficiência hepática (pela presença de hipoglicemia, hipoalbuminemia, hipocolesterolemia, aumento da ALT e ALP), insuficiência renal (por anemia, azotemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia e baixa densidade urinária), insulínoma (pela hipoglicemia, aumento da ALT e ALP) ou enteropatia com perda de proteína (por apresentar hipoalbuminemia, hipocolesterolemia e anemia não regenerativa) são diagnósticos diferenciais válidos e que surgem, muitas vezes, antes do HpAC (Scott-Moncrieff, 2015; Schoeman, 2020). Desta forma, e apesar de constituir um passo essencial para a determinação do diagnóstico definitivo, é necessário que, mesmo nestas situações, o clínico inclua o HpAC como diferencial relevante pois, caso contrário, poderá ser esquecido.

Em relação às variações encontradas no hemograma, a bibliografia refere que a alteração mais relevante é a ausência de leucograma de stresse, num cão que surge muito doente (Church, 2004; Scott-Moncrieff, 2015). Pelo contrário, poderá surgir linfocitose e/ou eosinofilia (Scott-Moncrieff, 2015). De facto, e em concordância com a literatura, em todos os casos apresentados neste relatório, essa ausência foi evidente. Porém, a presença de linfocitose apenas se verificou nos hemogramas do Cenhôr e do Lucky.

Adicionalmente, em alguns casos, pode estar associada anemia, predominantemente normocítica normocrômica acompanhada de pouca ou nenhuma regeneração (Scott-Moncrieff, 2015). Este tipo de anemia, verifica-se se a causa da diminuição dos parâmetros eritrocitários estiver associada ao hipocortisolismo como nos casos da Garota, da Lucy e do Cenhor. No entanto, é importante salientar que o hemograma realizado na admissão dos animais não deve ser utilizado na interpretação da anemia. Este dado é particularmente revelante no HpAC, uma vez que estes animais chegam, por norma, extremamente desidratados ou até em choque hipovolémico, que irá refletir-se em hemoconcentração, podendo desta forma mascarar a presença de uma anemia. Esta alteração foi particularmente evidente na Garota e na Lucy onde, o hemograma da admissão demonstrou sinais de hemoconcentração surgindo a anemia após a reidratação.

Relativamente às análises bioquímicas, as alterações menos comuns associadas ao HpAC são a azotemia pré-renal, hipoglicemia, hipoalbuminemia, hipocolesterolemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia e discretos aumentos da atividade das enzimas hepáticas (ALT e ALP). Nos casos clínicos apresentados neste relatório nem todas as alterações analíticas mencionadas anteriormente foram encontradas. Relativamente à azotemia pré-renal, foi verificada nos casos da Garota, Cenhor e Lucky. Apesar de no caso da Lucy poder existir, esta não foi mensurada pois como tinha realizado um painel analítico recentemente, o tutor não concordou em repetir. Segundo a bibliografia, a azotemia surge de forma secundária à desidratação e hipotensão, por diminuírem a taxa de filtração glomerular. Por outro lado, a heterogeneidade da proporção do aumento da ureia e da creatinina pode estar associada ao sangramento intestinal (Scott-Moncrieff, 2015). No entanto essa alteração não foi verificada em nenhum dos casos clínicos relatados.

No que se refere à glicemia associada à diminuição do cortisol para concentrações inferiores às fisiológicas, tem, por um lado, efeito direto na inibição da neoglucogénese hepática e, por outro lado, um efeito “hipoglicemiante”, aumentando a sensibilidade periférica à insulina (Feldman & Nelson, 2004b; Kalenyak & Heilmann, 2018). Desta forma, qualquer animal com a função adrenocortical comprometida está predisposto à hipoglicemia. Nos casos clínicos apresentados, apenas o Lucky apresentava uma concentração de glucose dentro do intervalo de referência embora perto do limite inferior.

Ainda relativamente às alterações analíticas referidas anteriormente, além da azotemia e hipoglicemia, apenas a hipoalbuminemia surgiu de forma mais expressiva. A diminuição da concentração sérica de albumina foi encontrada nos casos do Cenhor e do Lucky.

Segundo a bibliografia, as causas da hipoalbuminemia não são completamente conhecidas mas têm sido propostos mecanismos que incluem a anorexia, a hemorragia gastrointestinal associada à ulceração da mucosa, a diminuição da síntese por hepatopatia reativa e ainda perda de proteínas por enteropatia (Feldman & Nelson, 2004b; Scott-Moncrieff, 2015). É ainda referido que os glucocorticoides influenciam a absorção intestinal de nutrientes, principalmente de aminoácidos. Este facto, associado ao aumento da permeabilidade vascular podem ser a causa subjacente à enteropatia com perda de proteína. Por outro lado, ao ser a albumina uma proteína de fase aguda negativa, a sua diminuição pode ainda estar associada a uma inflamação concomitante (Scott-Moncrieff, 2015).

Apesar de nos casos da Garota e da Lucy as proteínas totais também terem sido mensuradas, a falta de especificação entre a concentração de globulinas e albumina não nos permite perceber, com certeza, se a medição dentro do intervalo de referência, diz respeito a uma concentração equilibrada das duas frações proteicas.

No que se refere ao ionograma e à presença de hiponatremia e hipercalemia, embora seja considerada uma alteração clássica, não pode ser considerada determinante no diagnóstico de HpAC. Como é visível no caso do Cenhôr, nem todos os animais com a função adrenocortical comprometida demonstram alterações iónicas. Aliás, a literatura refere que estes pacientes, que não apresentam alterações eletrolíticas, representam apenas entre 5% a 10% dos animais com diagnóstico de HpAC primário (Mooney, 2020). Como referido na revisão bibliográfica, alguns animais com HpAC, com ou sem hipoaldosteronismo, podem apresentar, numa primeira fase, ionogramas normais. O que se sabe, embora por mecanismos compensatórios ainda desconhecidos, é que alguns animais conseguem compensar a diminuição da aldosterona e a manter os eletrólitos dentro de concentrações fisiológicas (Baumstark *et al.*, 2014). Sabe-se também que mesmo estes animais, mais cedo ou mais tarde, irão acabar por apresentar os ionogramas “típicos”, pois esta compensação só ocorre na fase inicial da doença (Galac *et al.*, 2010; Baumstark *et al.*, 2014; Kalenyak & Heilmann, 2018). Nos restantes três casos clínicos descritos neste relatório, a Garota, a Lucy e o Lucky, apresentaram as típicas alterações no ionograma. Embora a concentração de cloro fosse variável, foi sempre visível a presença de hiponatremia e de hipercalemia. Esta alteração, considerada “típica” por alguma bibliografia, surge entre 90% a 95% dos animais com diagnóstico de HpAC primário e está associada ao hipoaldosteronismo, como referido anteriormente (Scott-Moncrieff, 2015; Mooney, 2020). Sabe-se, com base na literatura, que rácios Na:K iguais

ou inferiores a 24 apresentam 79% de sensibilidade e 100% especificidade (Adler, Drobatz & Hess, 2007). No entanto, a sua utilização como método de diagnóstico do HpAC não está indicada, uma vez que a diminuição desse valor, apesar de comum, não é exclusiva de HpAC.

Em relação à urianálise, embora não constitua um método direto de diagnóstico, a sua realização é particularmente importante na presença azotemia. Nos animais com função adrenocortical reduzida a densidade urinária estará normal, ou perto da isostenúria. Esta alteração, que mimetiza a insuficiência renal aguda, está relacionada com baixa concentração crónica de sódio e alteração do gradiente de concentração da medula renal e ainda, com a diminuição da capacidade de reabsorção de água pelos túbulos coletores renais. Esta análise foi apenas realizada nos casos do Cenhor e do Lucky e em ambos os casos, a medição pelo refratómetro não revelou isostenúria. No caso do Lucky foi ainda visível no exame microscópico do sedimento sinais compatíveis com infeção/inflamação. Nos casos da Garota e da Lucy, embora devesse ter sido concretizada, a prioridade estabelecida foi garantir a estabilidade das pacientes e gerir as alterações no ionograma, deixando a urianálise por realizar. Apesar de não garantir o diagnóstico, a realização da urianálise num paciente azotémico é crucial e deve ser sempre garantida. Este exame complementar é extremamente importante na medida em que, permite avaliar se o rim tem ou não a capacidade de concentrar urina. Apesar de não nos dizer, diretamente, se um animal tem ou não HpAC permite-nos, apurar o comprometimento da função renal.

Relativamente aos exames imagiológicos, a sua utilidade é reduzida no que se refere ao diagnóstico de HpAC. Dos exames referidos, nomeadamente radiografia e ecografia, o segundo é considerado o mais relevante. No entanto, a dificuldade associada à visualização das glândulas adrenais, atrofiadas, neste meio complementar, reduz a sua utilização na prática clínica. Nos quatros casos clínicos referidos neste relatório nenhum dos animais realizou testes de imagem.

Ainda em relação aos exames complementares de diagnóstico, a monitorização da pressão arterial e monitorização eletrocardiográfica são fundamentais no exame de um animal com HpAC, principalmente, quando em crise Addisoniana. Relativamente à pressão arterial, avaliada na Garota, Lucy e Lucky através de medições seriadas, com o objetivo de minimizar erros, apenas a Garota demonstrou hipotensão, única que chegou em choque hipovolémico. A Lucy, apesar de desidratada e bradicárdica manteve as

pressões dentro do valor de referência, assim como Lucky, que além de normotenso demonstrava frequência cardíaca normal.

A eletrocardiografia é, também, especialmente relevante na crise aguda, uma vez que a presença de alterações está associada à existência de hipercalemia. Tanto no caso da Garota quanto do Lucky, apesar do aumento do potássio sérico, demonstraram ausência de alterações no ritmo e traçado eletrocardiográfico (Feldman & Nelson, 2004b; Scott-Moncrieff, 2015). Apenas a Lucy, perante uma hipercalemia de 9,1 mEq/L, revelou ausências de ondas P, em todos os complexos QRS.

No que diz respeito aos testes endócrinos, referidos anteriormente na revisão bibliográfica, o teste de estimulação com ACTH é considerado o *gold standard* (Kalenyak & Heilmann, 2018). Nesse sentido e, apesar da relevância associada aos outros testes, é por norma o teste escolhido pelos clínicos responsáveis. Apesar de não conseguir diferenciar HpAC primário de HpAC secundário ou iatrogénico é o mais eficaz na confirmação do diagnóstico (Mooney, 2020). Qualquer animal com a função adrenocortical mantida, responde, à administração desta hormona, com o aumento dos níveis séricos de cortisol. Caso o animal apresente uma hipofunção desta glândula endócrina, como nos quatro casos referidos neste relatório, a resposta serão concentrações de cortisol pré e pós-ACTH menores que o intervalo de referência para os valores de cortisol basal (geralmente 2 µg/dL) (Scott-Moncrieff, 2015).

Relativamente à medição do cortisol basal, realizada na abordagem ao Cenhôr, é considerado um teste particularmente útil em animais que apresentem sinais clínicos crónicos, como se verificava neste caso. Segundo a bibliografia, este teste é interessante nestes pacientes pois perante concentrações inferiores a 2 µg/dL, apresenta 100% de sensibilidade, o que o torna um teste de exclusão de diagnóstico (Lennon *et al.* 2007; Scott-Moncrieff, 2015).

No caso do Cenhôr, apesar de não haver confirmação analítica que prove tratar-se de HpAC primário apenas com deficiência em glucocorticoides e não de HpAC secundário, foi sempre tratado como o que durante muito tempo foi referido como “Addison atípico”. O que nos diz a literatura é que a incidência de HpAC secundário é baixa e quando surge, está normalmente associada a neoplasias, inflamação, trauma ou hipofisite linfocítica (Boysen, 2008; Reusch, 2014). Por outro lado, pode estar associada a tratamentos prolongados com glucocorticoides. Apesar de raras, a forma iatrogénica consegue ser mais comum do que forma espontânea (Galac *et al.*, 2010). No caso do Cenhôr, sabia-se que não tinha sido sujeito a tratamento com corticosteroides

recentemente, uma vez que o internamento aquando da crise teria ocorrido 7 meses antes da consulta. Para além disso não havia história de traumas ou de sinais clínicos associados ao sistema nervoso central. Como tal, e com base nos resultados analíticos foi diagnosticado como HpAC primário.

Ainda especificamente no caso do Cenhor, e embora não tivesse sido realizado, a medição da concentração de ACTH endógeno poderia ser interessante na medida em que ao diferenciar HpAC primário de secundário, avalia, consequentemente, a necessidade a longo prazo da monitorização das concentrações de eletrólitos (Scott-Moncrieff, 2015). Para além desta análise e, em alternativa, a medição da concentração de aldosterona poderia dar-nos a resposta da diferenciação entre HpAC primário deficiente apenas em glucocorticoides de HpAC secundário. No primeiro caso, animais que apresentem apenas alterações na secreção de cortisol, poderão demonstrar, em simultâneo, diminuídas concentrações de aldosterona embora com o ionograma clássico ausente. Já os cães que apresentem lesões no hipotálamo ou hipófise (HpAC secundário) apresentarão concentrações de aldosterona dentro do intervalo de referência (Scott-Moncrieff, 2015).

No que se refere ao tratamento da crise adrenal aguda, todos os animais realizaram fluidoterapia com NaCl 0,9% na primeira abordagem. Apesar da bibliografia referir que a utilização de lactato de ringer é mais indicada, em nenhum dos casos a hiponatremia foi corrigida mais do que 10 a 12 mEq/L/dia e por isso diminuída a probabilidade de ocorrência de mielinólise pontina (Klein & Peterson, 2010; Scott-Moncrieff, 2015; Lathan, 2020). Nos três casos que surgiram em crise Addisoniana, também todos tiveram os fluidos suplementados com glucose a 5%. Esta suplementação, para além de ajudar na correção da hipoglicemia, também atua na normalização das concentrações séricas de potássio. Uma vez que estes animais são naturalmente predispostos à hipoglicemia, optou-se pela não utilização de insulina. A verdade é que, nos três casos, os animais responderam de forma rápida e eficaz à fluidoterapia suplementada, não sendo necessária outro tipo de intervenção para fazer face à hipercalemia. Apenas do caso da Lucy, por apresentar uma hipercalemia severa (9,1 mEq/L) e alterações do ritmo cardíaco e traçado eletrocardiográfico foi necessário administrar *bolus* lentos de gluconato de cálcio a 10% (0,5 mL/Kg). O objetivo da utilização deste fármaco não foi atuar diretamente na elevada concentração de potássio, mas sim, antagonizar temporariamente o comprometimento da excitabilidade do miocárdio induzida pela hipercalemia.

Ainda no tratamento da crise adrenal aguda, nos casos da Garota e da Lucy, optou-se por iniciar o suporte glucocorticoide imediatamente e ainda antes da realização do teste

de estimulação com ACTH. Desta forma, optou-se pela utilização de uma dose única de dexametasona (*Vetarcort*<sup>®</sup>) 0,2 mg/Kg IV. Apesar das doses serem altamente dispares e variarem consoante os autores, as últimas publicações referem esta dose como a mais indicada (Mooney, 2020). A preferência deste glucocorticoide relativamente à hidrocortisona, indicada pela bibliografia como a primeira escolha, relacionou-se com o facto de ser o único composto que não interfere no teste de estimulação com ACTH (Lathan, 2020; Mooney, 2020). No entanto, se a realização do teste for concretizada previamente à administração, a interação não constituirá um problema e o suporte glucocorticoide e mineralocorticoide é garantido numa mesma abordagem.

Uma vez que em ambos os casos onde houve gestão da crise, se optou pela administração da dexametasona, o suporte mineralocorticoide só foi assegurado após a receção do resultado do teste de estimulação com ACTH. Em ambos os casos foi iniciado com pivalato de desoxicorticosterona (*Zycortal*<sup>®</sup>) na dose de 2,2mg/Kg SC cada 28 dias.

Como tratamento de manutenção, nos três casos e após resolução da crise, foi prescrito *ad eternum* prednisolona na dose 0,3 mg/Kg (SID Garota e Lucy) (BID no caso do Lucky). Apesar das indicações mais recentes indicarem uma dose ligeiramente mais conservadora deste fármaco, a verdade é que a maioria dos clínicos prefere ajustar a dose à posteriori do que instituí-lo de forma sub-terapêutica. No caso específico do Cenhôr, uma vez que até à data não demonstrou alterações eletrolíticas passíveis de serem corrigidas, o tratamento de manutenção tem sido realizado apenas com prednisolona mas dose de 0,2 mg/Kg juntamente com alimentação específica gastrointestinal. Conforme a bibliografia, em todos os casos, foi referida a importância do cumprimento da terapêutica prescrita e indicado que caso se previsse uma situação de stresse adicional, a dose deveria ser ajustada para o dobro da habitual (Galac *et al.*, 2010; Lathan, 2020). Esse aumento deveria ser realizado na manhã anterior à situação de stresse e continuada por um ou dois dias após o final desse evento (Lathan, 2020).

Quanto ao plano terapêutico e consultas de controlo analítico, foi cumprido por todos os tutores com exceção da Garota. Mesmo com muita insistência, decidiu abdicar da administração do suporte mineralocorticoide apesar de alertado para as consequências. Cerca de 4 meses após a cessação das administrações de *Zycortal*<sup>®</sup>, voltou a surgir agudização da doença, em menor grau, porque o suporte glucocorticoide era realizado. Só após este evento, os tutores entenderam a necessidade da medicação e as consequências associadas à falha terapêutica.

Em relação à monitorização do tratamento e ajuste de doses, a decisão de alterar a dose é tomada após avaliação da concentração de eletrólitos e sinais clínicos. O objetivo é manter o potássio e o sódio dentro do intervalo de referência durante o intervalo entre administrações. Segundo a bibliografia, os eletrólitos devem ser verificados 10 (+/- 3) e 28 (+/- 3) dias após cada injeção. Depois de atingida a estabilidade terapêutica, a cadência dos controlos deverá ser alterada para cada 4 meses, onde está também indicada, por alguns autores, a reavaliação dos valores de ureia, creatinina e glucose (Ramsey, 2018; Lathan, 2020). Apesar das indicações serem diretas, nem todos os tutores conseguem suportar os custos associados às consultas de controlo. Como tal, cabe ao clínico responsável, ajustar a monitorização a cada caso garantindo que a saúde do animal não é posta em causa. Com a Garota, apesar de os controlos serem apenas a cada 28 dias, o tutor não conseguia suportar os custos, culminando, numa primeira fase, na falha terapêutica e ausência de administração do *Zycortal*<sup>®</sup>. No caso da Lucy, apesar de a estabilidade terapêutica ter sido atingida aos 6 meses após o diagnóstico, e da cadência dos controlos poderem passar para a cada 4 meses, os tutores insistem na realização do ionograma para confirmação da dose. Em ambos casos, a avaliação da ureia, creatinina, glucose e pressão arterial não foi realizada com a frequência indicada, no entanto, a bibliografia não demonstra um consenso acerca de quais os parâmetros a avaliar durante a monitorização. No caso do Cenhor a realização dos ionogramas mantêm-se, uma vez que a bibliografia indica que, mais ou cedo ou tarde, os pacientes com HpAC apenas com défice de glucocorticoides, demonstrarão alterações eletrolíticas. No caso Lucky houve maior dificuldade em encontrar a dose mais efetiva de *Zycortal*<sup>®</sup>, só sendo possível cerca de 1 ano e meio após o diagnóstico.

Por fim, relativamente ao prognóstico, estará associado à *compliance* dos tutores no cumprimento do plano terapêutico e assiduidade aos controlos analíticos. Nos casos do Lucky e da Lucy vivem com o diagnóstico há cerca de 2 anos e mantêm uma vida completamente normal. O Cenhor melhorou o nível de atividade e recuperou totalmente das lesões de pele e a Garota, após os tutores entenderem a necessidade da medicação não voltou a demonstrar sinais clínicos associados à doença.

## 8. Conclusão

O HpAC poderá estar a ser subdiagnosticado em alguns CAMV. Ao analisar o presente trabalho é possível concluir que os sinais clínicos apresentados por animais com HpAC são na sua maioria inespecíficos e quase sempre com evolução pouco esclarecedora e insidiosa. A ausência de sinais patognomónicos e o uso (abusivo) de tratamento presuntivo de glucocorticoides que resolve temporariamente as queixas dos tutores e sinais clínicos leva ao atraso da investigação do problema de base. A ausência de avaliação do status eletrolítico nas análises iniciais será um dos principais entraves ao diagnóstico precoce da doença. É importante sublinhar que o contexto deste estudo é rural e esta característica extrínseca tem peso na fase inicial do diagnóstico desta doença em que os animais são maioritariamente *outdoor* ou de “aptidão caça”, confundidas com episódios de ingestão de tóxicos/venenos. Adicionalmente, ao ser uma endocrinopatia de cães jovens e de meia idade, ao contrário da grande maioria das outras doenças endócrinas, não é frequentemente incluída nos diferenciais.

O teste de estimulação com ACTH continua a ser considerado o *gold standard*, principalmente por se tratar de um exame à função da glândula. A utilização do rácio sódio-potássio, apesar de ser um bom indicador, não exclui a necessidade da confirmação do diagnóstico através do teste de estimulação com ACTH, devendo ser realizado como complemento. Isto relaciona-se principalmente com o facto de nem todos os animais apresentarem alterações eletrolíticas. A utilização isolada do rácio Na:K poderá induzir o clínico em erro e enviduar o tratamento do paciente.

O prognóstico destes animais é favorável. No entanto, a grande dificuldade prende-se com a *compliance* dos tutores no cumprimento do plano terapêutico. A solução para este problema poderá estar no entendimento do que é o HpAC por parte dos tutores, ou seja, na comunicação, no investir no fim da consulta com informação preferencialmente escrita ou links fidedignos. Outra medida que pode ajudar no tratamento crónico destes pacientes é a utilização do acetato de fludrocortisona como alternativa à utilização do pivalato de desoxicorticosterona.

A baixa prevalência da doença e inespecificidade dos sinais clínicos não pode justificar a sua exclusão e, consequentemente, a ausência de um diagnóstico definitivo válido e tratamento adequado.

A chave, estará relacionada com o diagnóstico precoce, o reconhecimento e ajuste rápido das crises Addisonianas e o cumprimento do plano terapêutico.

## 9. Bibliografia

- Adin, C. A., Nelson, W. R. (2016). Adrenal glands, in Pharmacology, Toxicology & Therapeutics, Veterinaran key. Disponível em: <https://veteriankey.com/adrenal-glands/>.
- Adler, J. A., Drobatz. K. J., Hess, R. S. (2007), Abnormalities of serum electrolyte concentrations in dogs with hypoadrenocorticism, J Vet Intern Med 21:1168, 2007.
- Bates, J., Shott, S. and Schall, W. (2013). Lower initial dose desoxycorticosterone pivalate for treatment of canine primary hypoadrenocorticism. Aust Vet J, 91: 77-82.
- Baumstark, M. E., Nussberger. J., Boretti. F. S., Baumstark. M. W., Riond B, Reusch. C., E. & Sieber-Ruckstuhl. N. S. (2014). Use of plasma renin activity to monitor mineralcorticoid treatment in dos with primary hypoadrenocorticism: desoxycorticosterone versus fludrocortisone. JVIM 28 (5), 1471-1478.
- Baumstark., M. E., et al. (2014). Evaluation of aldosterone concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. J Vet Intern Med 2014; 28: 154–159.
- Bishop, P. M. (1950). The history of the discovery of Addison's disease. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 43(1), 35–42. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1950/ceremony-speech/>. Acedido em: 14/04/2020.
- Boag, A.M., Short, A., Kennedy, L.J. *et al.* (2020). Polymorphisms in the *CTLA4* promoter sequence are associated with canine hypoadrenocorticism. *Canine Genet Epidemiol* 7, 2.
- Boretti, F., Meyer, F., Burkhardt, W., Riond, B., Hofmann-Lehmann, R., Reusch, C. and Sieber-Ruckstuhl, N. (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: 1335-1341.

- Botsford, A., Behrend, E. N., Kemppainen, R.J., Gaillard, P.R., Oprandy, F., Lee, H.P., (2018). Low-dose ACTH stimulation testing in dogs suspected of hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 2018; 32: 1886– 1890.
- Boysen, S.R. (2008). Fluid and eletrolyte therapy in endocrine disorders: Diabetes mellitus and hipoadrenocorticism. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 38(3), 699-717.
- Brett, E.M and Auchus R. J. (2015). Genetic forms of adrenal insufficiency. *Endocrine Practice* 21(4), 395 -399.
- Church, D. B. (2004). Canine hypoadrenocorticism in C. Money & M. Peterson BSAVA manual of canine and feline endocrinology,(pp 172-179). (2<sup>nd</sup> Ed.). Bainbridge: British Small Animal Veterinary Association.
- Cunningham, J.G. (2004). *Tratado de Fisiologia Veterinária* (3ª edição), RJ: Editora Guanabara Koogan S.A.
- Daure, E., Ross, L., & Webster, C. R. L. (2017). Gastroduodenal Ulceration in Small Animals: Part 1. Pathophysiology and Epidemiology. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 53(1), 1–10. doi:10.5326/jaaha-ms-6635.
- DiBartola, S.P., De Moraes, H.A. (2012). Disorders of potassium: Hypokalemia and hyperkalemia, *DiBartola SP, ed. Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice, 4th ed*, St. Louis, Elsevier Saunders, 92-119.
- Dyce, K., Sack, W., Wensing, C. J. G.(2010). *Textbook of veterinary anatomy* (4th ed.) St. Louis: Saunders.
- Elliott, J. (1996). Poliuria/Polidipsia. In Elliott J. (Eds), *Manual of canine and feline nephrology and urology* , Bainbridge: British Small Animal Veterinary Association.

- Famula, T.R., Belanger, J.M. and Oberbauer, A.M. (2003). Heritability and complex segregation analysis of hypoadrenocorticism in the standard poodle. *Journal of Small Animal Practice*, 44: 8-12.
  
- Feldman, E.C. & Nelson, R.W. (2004a). Hypoadrenocorticism (Addison's disease) In Feldman E. C. & Nelson, R. W. (Eds) *Canine and feline endocrinology and reproduction* (3rd edition), (pp. 394-438). Philadelphia: Saunders.
  
- Feldman, E.C. & Nelson, R.W. (2004b). Hyperadrenocorticism (Addison's disease) In Feldman E. C. & Nelson, R. W. (Eds) *Canine and feline endocrinology and reproduction* (3rd edition), (pp. 253-256). Philadelphia: Saunders.
  
- Galac, S., Reusch, E. C., Kooistra, S. H. & Rijnberk, A. (2010). Adrenals, in Rijnberk, A. & Kooistra, S. H. (Eds.), *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats, An Illustrated Text*, (2ed revised ed) (pp 96-110). Hannover: Schlütersche.
  
- Goy-Thollot I. (2005). Consequences hemodynamiques et électrolytiques de l'agression, de l'hypercorticisme hypophysaire et du vieillissement chez le chien – rôle de la sécrétion cortico-surrénalienne, Thèse de Doctorat, École Nationale Vétérinaire de Lyon.
  
- Greco. D. S. (2007). Hypoadrenocorticism. *Clin Tech Small Anim Pract*. 2007;22:32–35.
  
- 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, 227- 233.
  
- 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* 2016;57:227-233.
  
- Hess, S. R. (2017). Hypoadrenocorticism. In Ettinger, S. J., Feldman, E. C. & Côté, E. (Eds.), *Veterinary Internal Medicine* (8th ed., pp. 4423–4437). St. Louis, Missouri: Saunders.

- Hoerauf, A. & Reusch. C. (1999). Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in six dogs with hypoadrenocorticism. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999; 35: 214–218.
- Hughes A.M., *et al.* (2007) Clinical features and heritability of hypoadrenocorticism in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers: 25 cases (1994-2006).
- Jaffey, J., Nurre, P., Cannon, A. and DeClue, A. (2017). Desoxycorticosterone Pivalate Duration of Action and Individualized Dosing Intervals in Dogs with Primary Hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med*, 31: 1649-1657.
- Javadi, S. et al. (2006). Aldosterone-to-renin and cortisol-to-adrenocorticotrophic hormone ratios in healthy dogs and dogs with primary hypoadrenocorticism, *J Vet Intern Med* 20:556.
- Junqueira, L.C. & Carneiro, J. (2004). *Histologia Básica*, (pp 398-403). (10ª Edição). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Kalenyak. K, & Heilmann M. (2018). Canine hypoadrenocorticism - an update on pathogenesis, diagnosis and treatment. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/heimtiere*. 2018 Jun;46(3):163-175.
- Kemppainen, R. J., Behrend, E. (1997). Adrenal physiology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 27(1) 173-186.
- Kim, H.J et. al. (2011). Sterile panniculitis in dogs: neu diagnostic findings and alternative treatments.
- Kintzer. P.P. & Peterson, M.E. (2014). Canine Hypoadrenocorticism, *Kirk's Current Veterinary Therapy*, Eds DC Twedt & JD Bonagura, St Louis, Missouri, Elsevier, 233–237.
- Klein, S. C., & Peterson, M. E. (2010). Canine hypoadrenocorticism: part I. The Canadian veterinary journal = *La revue veterinaire canadienne*, 51(1), 63–69.

- Klein, S. C., & Peterson, M. E. (2010). Canine hypoadrenocorticism: part II. The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne, 51(2), 179–184.
  
- Konig, H. E., & Liebich, H. G. (2012). Glândulas endócrinas In H. E. Konig & H. G. Liebich, Anatomia dos animais domésticos (4ªed.), (pp. 586–589). São Paulo: Artmed.
  
- Lathan, P, et al. (2008). Use of a low dose ACTH stimulation test for diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs, J Vet Intern Med 22:1070, 2008.
  
- Lathan, P. (2020). Hypoadrenocorticism in Dogs and Cats. In D. Bruyette, *Clinical Small Animal Internal Medicine* (1st ed., pp. 81-88). IA: Wiley-Blackwell.
  
- Lathan, P. & Tyler, J. (2005). Canine hipoadrenocorticism: Pathogenesis and clinical features. Compendium, Fev,110-119.
  
- Lathan, P., & Thompson, A. L. (2018). Management of hypoadrenocorticism (Addison's disease) in dogs. *Veterinary medicine (Auckland, N.Z.)*, 9, 1–10.
  
- Lennon., E.M, 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* 231:413, 2007.
  
- Liljestrand, G. (1964). Award ceremony speech. In Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1942-1962. Amsterdam: Elsevier.
  
- Meeking, S. (2007). *Treatment of Acute Adrenal Insufficiency. Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22(1), 36–39.
  
- Melián, C. & Peterson, M.E. (1996). Diagnosis and treatment of naturally occurring hypoadrenocorticism in 42 dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 37: 268-275.

- Mooney, C. (2020). Tratamiento del hipoadrenocorticismo (tratamiento agudo y de mantenimiento). In Ponencias y Comunicaciones de XXXVII Congreso AMVAC, Medicina y Cirugía del Sistema Endocrino Y Etología, Madrid, 5-7 Marzo 2020 (pp.103-106).
- Mooney, T. C. (2007). Addison's disease (Hypoadrenocorticism) in dogs. *The European Journal of Companion Animal Practice – FECAVA*. 17(2) 167-172.
- Moya-Zeledón. Diego., & Madrigal-Sánchez, Juan José. (2012). El polimorfismo inserción/delección del gen de la enzima convertidora de angiotensina y su asociación con algunas complicaciones en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Acta Médica Costarricense*, 54(2), 102-108. Disponível em: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S000600220120-00200006&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000600220120-00200006&lng=en&tlng=es). Acedido em: 09/04/2020.
- Neilsen. L., Bell. R., Zoia. A., Mellor. D., Neiger. R., & Ramsey. I. (2008). Low ratios of sodium to potassium in the serum of 238 dogs. *Vet Rec* 162 (14), 431-435.
- O'Brien D. P., Kroll R.A., Johnson G. C., Covert S. J., Nelson M. J., (1994). Myelinolysis after correction of hyponatremia in two dogs. *J Vet Int Med*. 1994;8:40-48.
- Panciera, David. (2012). Fluid Therapy in Endocrine and Metabolic Disorders. Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice. 500-513. 10.1016/B978-1-4377-0654-3.00027-5.
- Pearce J. M. (2004). Thomas Addison (1793-1860). *Journal of the Royal Society of Medicine*, 97(6), 297-300.
- Peterson, M.E., Kintzer, P.P.& Kass, P.H. (1996). Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases (1979-1993). *Journal of Veterinary Medical Association*, 208 (1), 85-90.
- Ramsey, I. (2018). Addison's disease: management and monitoring. ESVE Summer School 2018. University of Glasgow - Small Animal Hospital, Bearsden, Glasgow.

- Reagan, K. L., Reagan, B. A., & Gilor, C. (2019). Machine learning algorithm as a diagnostic tool for hypoadrenocorticism in dogs. *Domestic Animal Endocrinology*, 72.
- Reusch., E. C. (2014). Addison's disease: typical and atypical presentation. In: 30. SCIVAC Jahreskongress, Rimini, Italy, 29 May 2014 - 1 June 2014.
- Reusch., E. C. (2017). Redefining 'atypical' Addison's disease. In: Dechra Zycortal Symposium, Manchester, United Kingdom, October 2017.
- Roberts, E., Boden, L., A. & Ramsey, I., K. (2016). Factors that affect stabilisation times of canine spontaneous hypoadrenocorticism. *Veterinary Record* 179, 98.
- Rogers. W., Straus. J. & Chew. D. (1981). Atypical hypoadrenocorticism in three dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1981;179:155–158.
- Schaer, M. (2001). *The Treatment of Acute Adrenocortical Insufficiency in the Dog. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 11(1), 7–14.
- Schoeman, J. (2020). Optimizando el diagnóstico: cortisol basal en pacientes críticos y en Hipoadrenocorticismo. In Ponencias y Comunicaciones de XXXVII Congreso AMVAC, Medicina y Cirugía del Sistema Endocrino Y Etología, Madrid, 5-7 Marzo 2020 (pp. 39-44).
- Scott-Moncrieff, J. (2015). Hypoadrenocorticism. In E. Feldman, R. Nelson & J. Scott-Moncrieff, *Canine&Feline ENDOCRINOLOGY* (4th ed., pp. 485-514). St. Louis, Missouri: Saunders.
- Scott-Moncrieff, J. C. (2008). *Diagnostic Testing for Canine Hypoadrenocorticism: What's New?*. Speech, ACVIM. West Lafayette, USA.
- Scott-Moncrieff, R. C. (2010). Hypoadrenocorticism. In Ettinger, S. J., & Feldman, E. C. (Eds.), *Veterinary Internal Medicine* (7th ed., pp. 1558–1575). St. Louis, Missouri: Saunders.

- Shiel, R. E., & Mooney, C. T. (2019). *Redefining the paradigm of atypical hypoadrenocorticism in dogs*. *Companion Animal*, 24(3), 132–140.
- Sieber-Ruckstuhl, N. S., et al. (2019). Evaluation of a low-dose desoxycorticosterone pivalate treatment protocol for long-term management of dogs with primary hypoadrenocorticism. *Journal of veterinary internal medicine*, 33(3), 1266–1271.
- Sieber-Ruckstuhl, S. N., Reusch, E. C., Hofer-Inteeworn, N., Kuemmerle-Fraune, C., Müller, C., Hofmann-Lehmann, R. & Boretta, S. F. (2019) Evaluation of a low-dose desoxycorticosterone pivalate treatment protocol for long-term management of dogs with primary hypoadrenocorticism. *Journal of veterinary internal medicine*, 33(3), 1266–1271.
- Spence S., Gunn E., Ramsey I. (2018). Diagnosis and treatment of canine hypoadrenocorticism In Practice 2018;40:281-290.
- Stieger-Vanegas., S., & Frank., P. (2018). Peritoneal Space. In D. Thrall, *Textbook of Diagnostic Radiology* (7th ed., pp. 782-785). St Louis: Elsevier.
- Thompson., A. L., Scott-Moncrieff. J. C. & Anderson. J. D. (2007). Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985–2005) J Am Vet Med Assoc. 2007;230:1190–1194.
- Van Lanen, K. & Sande, A. (2014). Canine hypoadrenocorticism: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Topics in Companion Animal Medicine*. 2014 Dec; 29(4):88-95.
- Wenger. M, Mueller. C, Kook. P.H & Reusch. C.E.(2010). Ultrasonographic evaluation of adrenal glands in dogs with primary hypoadrenocorticism or mimicking diseases. *Vet Rec* 2010; 167: 207–210.
- Whity, N. T(1995). Megaesophagus and glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, 36(3), 132-135.

- Wills T. B. & Halderson G. J. (2016). The Adrenal Gland. In Internal medicine, Veterinarian key. Disponível em: <https://veteriankey.com/the-adrenal-gland/> . Acedido em: 09/04/2020.