



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

Hipoadrenocorticism primário no cão: Estudo retrospectivo de 10 casos clínicos

ANA PAULA ÁLVARO SANTANA

JÚRI

Professora Doutora Maria Manuela Grave
MendesRodeia Espada Niza
Brito

Professora Doutora Maria Teresa da Costa Mendes
Vítor Villa de Brito

Professor Doutor José Manuel Antunes Ferreira
da Silva

ORIENTADOR

Professora Doutora Maria Teresa
da Costa Mendes Vítor Villa de

2009
Lisboa



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

Hipoadrenocorticism primário no cão: Estudo retrospectivo de 10 casos clínicos

ANA PAULA ÁLVARO SANTANA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI

Professora Doutora Maria Manuela Grave
Rodeia Espada Niza

Professora Doutora Maria Teresa da Costa
Mendes Vítor Villa de Brito

Professor Doutor José Manuel Antunes Ferreira
da Silva

ORIENTADOR

Professora Doutora Maria Teresa
da Costa Mendes Vítor Villa de
Brito

2009
Lisboa

RESUMO

HIPOADRENOCORTICISMO PRIMÁRIO NO CÃO: ESTUDO RETROSPECTIVO DE 10 CASOS CLÍNICOS

O hipoadrenocorticismismo é uma doença endócrina, pouco comum em cães (ou aparentemente sub-diagnosticada), que resulta de uma produção insuficiente de mineralocorticóides e de glucocorticóides pela glândula adrenal. A destruição do córtex da adrenal caracteriza o Hipoadrenocorticismismo primário, ou Doença de Addison, e é a causa mais comum da insuficiência do córtex em cães. Esta doença pode ter várias origens, entre as quais uma destruição auto-imune ou uma causa idiopática.

O hipoadrenocorticismismo primário é uma doença sistémica de evolução crónica e com implicações variadas ao nível dos diferentes órgãos, e apresenta uma grande variabilidade clínica. Esta variabilidade clínica torna por vezes o seu diagnóstico difícil uma vez que pode ser confundida com outras doenças, tais como a insuficiência renal e as gastroenterites crónicas. O diagnóstico deve ser obtido o mais rapidamente possível, uma vez que iniciando uma correcta terapêutica de substituição nestes animais, a doença tem uma progressão favorável.

O estudo retrospectivo realizado no âmbito deste trabalho, teve como objectivo avaliar os sinais clínicos, físicos e laboratoriais de 10 casos de hipoadrenocorticismismo primário, num período de 2 anos. Foram seleccionados animais com diagnóstico confirmado da doença, foi feita uma revisão da história clínica, do exame clínico, avaliação laboratorial (hemograma, ionograma, perfil bioquímico renal e pH) e teste de estimulação com hormona adrenocorticotrófica (ACTH). Os sinais clínicos apresentados pelos animais, embora subjectivos, foram em todos os casos muito semelhantes. A azotémia pré-renal foi uma constante em todos os animais. Contrariamente ao descrito na literatura não obtivemos alterações do hemograma. O rácio Na^+/K^+ é concordante com estudos semelhantes, assim como os valores baixos de cortisol pré e pós ACTH. Após análise dos dados recolhidos pudemos concluir que o rácio Na^+/K^+ e a prova de estimulação de ACTH são essenciais na confirmação de diagnóstico de hipoadrenocorticismismo primário.

Palavras-chave: Hipoadrenocorticismismo primário; Doença de Addison; cão.

ABSTRACT

PRIMARY HYPOADRENOCORTICISM IN DOG: RETROSPECTIVE STUDY OF 10 CLINICAL CASES

Hypoadrenocorticism is an endocrine disease, uncommon in dogs (or maybe subdiagnosed), that results in a deficient production of mineralcorticoids and glucocorticoids by the adrenal gland. The destruction of the adrenal cortex defined primary hypoadrenocorticism, or Addison's disease, and it's the more frequent cause of adrenal cortex hipofunction in dogs. The causes of the disease are varied, but an autoimmune or idiopathic disturbance seem to be the main factors.

Primary hypoadrenocorticism is a systemic disease with a chronic progression and with multiple implications in different organs; therefore the disease presents a vast clinical variability. Sometimes this variability makes the diagnosis hard to be made, once it can be mistaken with other diseases like renal insufficiency and chronic gastroenteritis. The diagnosis should be made the quickest possible, once, when the correct replacement therapy in these animals is settled, the disease has a better prognostic.

The main goal of this retrospective study was to evaluate the clinical, physical and laboratorial data of ten cases of primary hypoadrenocorticism, in a period of two years. Animals with a positive diagnostic of the disease were selected and a revision of the clinical history, physical examination, evaluation of the laboratorial blood data (CBC, ionogram, renal biochemical analysis and pH) and a stimulation test with adrenocorticotropic hormone (ACTH) was made. Though subjective, the clinical manifestations were in all the cases very similar. The prerenal azotaemia was present in all animals. No alterations were observed in blood cells count. The Na^+/K^+ ratio is according with similar studies, as well as low levels of cortisol pre- and post-ACTH. Finally, after data analysis we were able to conclude that the Na^+/K^+ ratio and stimulation test with ACTH are the main tools to confirm the diagnostic of primary hypoadrenocorticism.

Keywords: Primary hypoadrenocorticism, Addison's disease, dog.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Professora Doutora Teresa Villa de Brito, pela orientação proactiva e permanente, e sobretudo por toda a disponibilidade, ajuda e apoio dados não só na realização da presente Dissertação de Mestrado mas também ao longo dos últimos anos, sempre de uma forma desinteressada, não só durante o curso como após a licenciatura. A sua integridade, amizade e inteligência fazem da Professora Teresa Villa de Brito um exemplo a seguir.

Agradeço à Professora Doutora Laurentina Pedroso, Directora da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias onde exerço as funções de docente, por todo apoio dado na realização deste trabalho, fundamentalmente por me ter permitido gerir o meu tempo para que melhor o utilizasse na frequência das aulas e realização da tese. Muito obrigada Professora, pois sem a liberdade que me deu, este trabalho não teria sido possível.

Agradeço ao Dr. Nuno Leal, médico veterinária da Clínica Veterinária Aniaid e do Hospital Veterinário do Oeste, meu amigo de toda e para toda a vida, pela sua gratuita disponibilidade em me apoiar, sempre que necessário, e em particular por toda colaboração dada na realização do estudo retrospectivo que é apresentado nesta Dissertação de Mestrado.

À Dra. Joana Pontes, médica veterinária do Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa, e minha amiga incondicional, agradeço o facto de me ter disponibilizado as fichas clínicas de alguns dos seus casos pessoais para a realização do estudo retrospectivo apresentado no âmbito desta Dissertação e também a partilha dos seus vastos conhecimentos teóricos e práticos na área da clínica de pequenos animais. Obrigada Joanhinha por seres quem és. Admiro-te muito!

À Dra. Marta Costa e ao Dr. Pedro Almeida, obrigado pela paciência, tempo dispensado, amizade demonstrada e acima de tudo pela partilha dos vossos valiosos conhecimentos, tanto teóricos como práticos. A vossa ajuda foi preciosa, pois o vosso rigor, exigência e sentido crítico ajudaram-me a enriquecer não só o conteúdo, como a discussão deste trabalho.

Agradeço à Dra. Lisa Mestrinho, Dra. Mafalda Martins, Dr. Joaquim Henriques e Dr. Pedro Requicha, o facto de me terem disponibilizado as fichas clínicas de alguns dos seus casos pessoais para a realização do estudo retrospectivo apresentado no âmbito desta dissertação.

Ao Ricardo Santos, quase biólogo, mas acima de tudo meu grande amigo, por toda a ajuda dada na pesquisa bibliográfica, revisão do texto e grafismo de toda a dissertação de Mestrado. Obrigada Ricardo, por toda a paciência e tempo disponibilizados (noite e dia), mas acima de tudo por seres simplesmente meu amigo!

À Salomé, pela constante companhia feita durante as longas horas de estudo e trabalho, que demorou a realização desta Dissertação de Mestrado.

À Raquel e à Sofia, pois a ambas quer pela ausência ou pela indisponibilidade, lhes roubei algum do seu tempo de brincadeira.

Aos meus avós Ilda e Anselmo, de quem eu gosto tanto e sem os quais eu não seria quem sou.

Aos meus pais o meu mais sonoro agradecimento, acima de tudo por serem sempre o meu “porto seguro”. À minha mãe que, pela sua força e perseverança, sempre me ensinou que ao querermos algo só depende de nós o conseguirmos; temos é que trabalhar, ser determinados e acreditar em nós. Ao meu pai, que pela sua calma, sentido de justiça e objectividade sempre me ajudou a tomar as melhores decisões.

ÍNDICE GERAL

| | |
|--|------|
| Agradecimentos | ii |
| Índice geral | iv |
| Índice de quadros e gráficos | vi |
| Índice de figuras | viii |
| Índice de abreviaturas e de símbolos | ix |

I –Hipoadrenocorticismo primário

| | |
|--|----|
| 1. Introdução..... | 3 |
| 2. Glândulas adrenais | 4 |
| 2.1 Situação anatômica | 4 |
| 2.2 Estrutura histológica | 5 |
| 2.3 Biossíntese dos corticosteróides | 9 |
| 2.3.1 Cortisol | 11 |
| 2.3.2 Aldosterona | 14 |
| 2.4 Regulação da biossíntese hormonal dos corticosteróides | 15 |
| 2.4.1 Regulação da síntese do cortisol | 16 |
| 2.4.2 Regulação da síntese da aldosterona | 17 |
| 3. Hipoadrenocorticismo primário no cão | 18 |
| 3.1 Incidência | 18 |
| 3.2 Fisiopatologia | 19 |
| 3.2.1 Deficiência mineralocorticóide | 20 |
| 3.2.2 Deficiência glucocorticóide | 21 |
| 3.3 Diagnóstico | 21 |
| 3.3.1 História | 22 |
| 3.3.2 Exame clínico | 22 |
| 3.3.3 Exames complementares | 24 |
| 3.3.3.1 Hemograma | 25 |
| 3.3.3.2 Análises bioquímicas..... | 25 |
| 3.3.3.3 Urinálise | 27 |
| 3.3.3.4 Testes endócrinos específicos | 27 |

| | | |
|---|--|-----------|
| 3.3.3.4.1 | Teste de estimulação da ACTH..... | 27 |
| 3.3.3.4.2 | Doseamento de aldosterona..... | 28 |
| 3.3.3.4.3 | Concentração endógena de ACTH..... | 29 |
| 3.3.3.4.4 | Teste de estimulação com CRH..... | 29 |
| 3.3.3.4.5 | Concentração de cortisol..... | 29 |
| 3.3.3.4.6 | Rácio concentração basal de cortisol e a concentração endógena de ACTH.. | 29 |
| 3.3.3.5 | Exames imagiológicos | 30 |
| 3.3.3.6 | Exames electrocardiográficos | 32 |
| 3.4 | Diagnósticos diferenciais | 33 |
| 3.5 | Terapêutica médica..... | 34 |
| 3.5.1 | Terapêutica medicamentosa | 35 |
| 3.5.1.1 | Terapêutica de urgência | 35 |
| 3.5.1.1.1 | Correcção da hipovolémia | 35 |
| 3.5.1.1.2 | Correcção das alterações electrocardiográficas | 36 |
| 3.5.1.1.3 | Correcção do desequilíbrio electrolítico | 36 |
| 3.5.1.2 | Manutenção | 38 |
| 3.5.1.2.1 | Acetato de fludrocortisona | 38 |
| 3.5.1.2.2 | Prednisona/prednisolona e acetato de cortisona | 38 |
| 3.5.1.2.3 | Pivalato de desoxicortisona (DOCP) | 39 |
| 3.5.2 | Terapêutica dietética | 40 |
| 3.6 | Prognóstico | 40 |
| 3.6.1 | Complicações | 40 |
| 3.6.2 | Informação a transmitir ao proprietário..... | 42 |
| | | |
| III – Estudo retrospectivo de 10 casos de hipoadrenocorticism no cão (2005-2007) | | |
| 1.1 | Introdução | 44 |
| 1.2 | Material e métodos | 44 |
| 1.3 | Resultados | 45 |
| 1.3.1 | Caracterização da amostra | 44 |
| 1.3.2 | História e exame físico | 46 |
| 1.3.3 | Análises clínicas | 48 |
| 1.4 | Discussão | 49 |
| 1.5 | Conclusão | 51 |
| | | |
| Bibliografia | | 53 |

ÍNDICE DE QUADROS E GRÁFICOS

ÍNDICE DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1. Principais factores que afectam a síntese da aldosterona..... | 17 |
| Quadro 2. Sinais clínicos observados durante o exame físico num estudo em cães com hipoadrenocorticismo..... | 23 |
| Quadro 3. Alterações laboratoriais em cães com hipoadrenocorticismo..... | 24 |
| Quadro 4. Afecções que se podem assemelhar com o hipoadrenocorticismo canino em pelo menos dois sinais clínicos principais..... | 33 |
| Quadro 5. Sumário das diferenças entre hipoadrenocorticismo, insuficiência renal aguda e insuficiência renal crónica..... | 34 |
| Quadro 6 Propriedades relativas em relação ao cortisol dos glucocorticoides e Mineralocorticoides..... | 37 |
| Quadro 7. Protocolo de realização do teste de estimulação da ACTH..... | 45 |
| Quadro 8. Valores hematológicos obtidos na população em estudo apresentados em média± erro padrão da média e valores hematológicos de referência no cão..... | 48 |
| Quadro 9. Valores bioquímicos obtidos na população em estudo apresentados em média ± erro padrão da média e valores bioquímicos de referência no cão..... | 49 |
| Quadro 10. Apresentação da média dos resultados obtidos no teste de estimulação da ACTH e respectivos valores de referência no cão..... | 49 |

ÍNDICE DE GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| Gráfico 1. Identificação da amostra relativamente ao sexo, utilizando a frequência relativa..... | 45 |
| Gráfico 2. Distribuição da população em estudo tendo em conta a idade e correspondente frequência relativa (%)...... | 46 |

ÍNDICE DE GRÁFICOS (continuação)

| | |
|---|----|
| Gráfico 3. Distribuição da população em estudo tendo em conta a raça e correspondente frequência absoluta..... | 46 |
| Gráfico 4. Frequência relativa (%) dos sinais clínicos obtidos pela história pregressa na população em estudo..... | 47 |
| Gráfico 5. Frequência relativa (%) dos sinais clínicos obtidos pelo exame clínico na população em estudo..... | 47 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Glândulas adrenais e estruturas associadas no cão..... | 4 |
| Figura 2. Secção transversal da glândula adrenal evidenciando uma zona cortical e uma zona medular..... | 5 |
| Figura 3. Representação esquemática de um corte histológico da glândula adrenal.... | 6 |
| Figura 4. Representação esquemática do suprimento sanguíneo da glândula adrenal | 6 |
| Figura 5. Corte histológico do córtex da adrenal | 7 |
| Figura 6. Corte histológico das zonas fasciculada (a) e reticular (b) da adrenal... | 8 |
| Figura 7. Corte histológico da zona medular fixada por sais de crómio (<i>reacção de cromafim</i>)..... | 9 |
| Figura 8. Núcleo ciclopentano-fenantreno..... | 9 |
| Figura 9. Estrutura molecular do colesterol..... | 10 |
| Figura 10. Mecanismo global da biossíntese das principais hormonas esteróides pelas diferentes zonas do córtex adrenal..... | 11 |
| Figura 11. Estrutura molecular do cortisol..... | 12 |
| Figura 12. Estrutura molecular da aldosterona..... | 14 |
| Figura 13. Esquema da regulação da função adrenocortical..... | 16 |
| Figura 14. Localização radiográfica das glândulas adrenais em posição laterolateral e ventrodorsal..... | 30 |
| Figura 15. Raio X laterolateral de um cão com hipoadrenocorticismo em que é evidente uma microcardia e diminuição do tamanho dos vasos..... | 31 |
| Figura 16. Traçado electrocardiográfico de um paciente com hipoadrenocorticismo com uma concentração de K ⁺ de 8 mEq/L. Alargamento da QRS, amplitude da R diminuída e aplanamento da P. O cão apresentava-se hipovolémica e a frequência cardíaca de 120btm/min..... | 32 |

ÍNDICE DE ABREVIATURAS E DE SÍMBOLOS

- % – percentagem
- µg – micrograma
- ACTH – Hormona adrenocorticotrópica
- BID – A cada 12 horas
- Btm/min – Batimentos por minuto
- CHCM – Concentração de hemoglobina corpuscular média
- CRH – Hormona libertadora de corticotrofina
- DA – Doença de Addison
- DNA – Ácido desoxirribonucleico
- ECG – Electrocardiograma
- g – Grama
- GR – Receptor de glucocorticóides
- HpoAC – Hipoadrenocorticismo
- IM – Intramuscular
- IR – Insuficiência Renal
- IV – Intravenosa
- IL1 – Interleucina 1
- IL2 – Interleucina 2
- K⁺ – Ião potássio
- Kg – Quilograma
- L – Litro
- LDL – Lipoproteínas de baixa densidade
- mEq – Miliequivalentes
- mg – miligrama
- mL – Mililitro
- mmol – milimol
- mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro
- Na⁺ – Ião sódio
- NaCl – Cloreto de sódio
- nmol – nanomol
- pmol – picomol
- PU/PD – Poliúria/polidipsia

ÍNDICE DE ABREVIATURAS E DE SÍMBOLOS (continuação)

RNA – Ácido ribonucleico

SC – Subcutânea

SID – A cada 24 horas

TFG – Taxa de filtração glomerular

U – Unidades

VCM – Volume corpuscular médio

I – Hipoadrenocorticismo Primário

1. INTRODUÇÃO

O hipoadrenocorticismo (HpoAC) primário, ou doença de Addison (DA), é uma doença endócrina aparentemente pouco comum em cães, descrita pela primeira vez em Inglaterra por Thomas Addison em 1855 que publicou um primeiro relatório sobre HpoAC em 11 pacientes humanos. Neste relatório, Addison descreveu detalhadamente os sinais clínicos e os achados *post-mortem* destes pacientes, referindo-se às adrenais como “cápsulas suprarenais”. Apesar de Addison suspeitar que estes órgãos eram essenciais à vida, somente em 1925 as adrenais foram, de facto, consideradas importantes. Em 1942, foi descrito o uso de acetato de desoxicorticosterona, um corticóide cristalino sintético, para tratamento do HpoAC, apesar da sua eficácia ser baixa. Em 1950, o cortisol foi isolado do sangue e reconhecido como um dos principais compostos sintetizados pelo córtex da adrenal, tanto em humanos como em cães. Foi precisamente neste momento que a fisiologia básica e os mecanismos de controlo do córtex da adrenal foram cabalmente compreendidos. A insuficiência da adrenal foi classificada em primária ou secundária, e os três principais tipos de hormonas adrenais (glucocorticóides, mineralocorticóides e androgénios), foram reconhecidos. Curiosamente, o primeiro caso de HpoAC no cão foi descrito pouco tempo depois. No gato, esta doença foi descrita pela primeira vez trinta anos mais tarde (Reusch, 2005).

O compromisso da função adrenal resulta numa produção insuficiente de mineralocorticóides e/ou de glucocorticóides. Esta hipofunção resulta da destruição do córtex da adrenal, como é o caso do HpoAC primário, ou da DA, ou devido a uma deficiente secreção da hormona adrenocorticotrópica (ACTH) pela hipófise, como é o caso do HpoAC secundário (Reusch, 2005).

A presente dissertação foca exclusivamente o HpoAC primário no cão e divide-se em duas partes, incidindo a primeira numa revisão bibliográfica sobre a doença e, numa segunda parte, na apresentação de um estudo retrospectivo de 10 casos clínicos ocorridos num período de dois anos (2005-2007) na área da grande Lisboa.

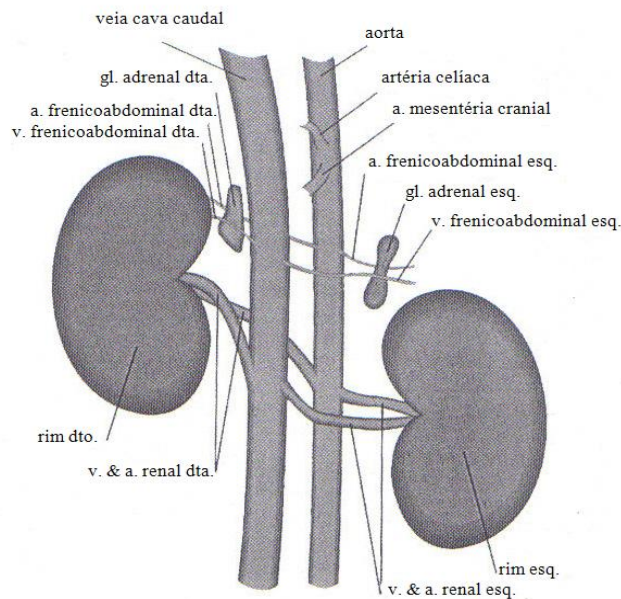
2. AS GLÂNDULAS ADRENAIS

As glândulas adrenais e o eixo hipotalâmico-hipofisário constituem, em conjunto com o sistema nervoso central, uma entidade funcional importante para a manutenção e homeostasia do organismo. As relações anátomo-fisiológicas entre estes órgãos induzem a síntese e regulação de diversas hormonas esteróides das quais há a salientar o cortisol, a aldosterona e as hormonas sexuais (Feldman & Nelson, 2003).

2.1. Situação anatómica

As glândulas adrenais são dois pequenos órgãos ovóides e encapsulados, e localizam-se no espaço retroperitoneal, craniomedialmente em relação a cada rim e normalmente estão envoltos em gordura retroperitoneal (Figura 1) (Kealy & McAllister, 2004)

Figura 1. Glândulas adrenais e estruturas associadas no cão (Kealy & McAllister, 2000)



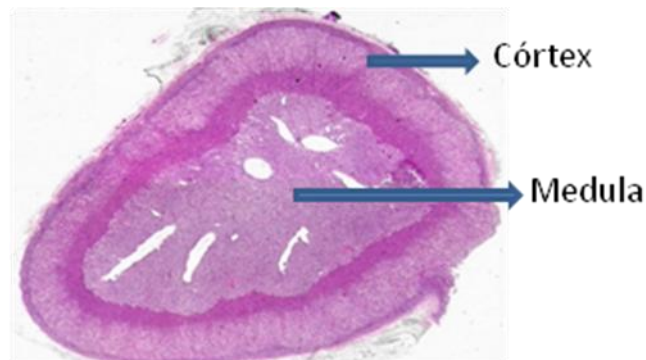
A glândula adrenal esquerda é morfologicamente a maior das duas glândulas e posiciona-se ao nível da segunda vértebra lombar, craniomedialmente em relação ao rim esquerdo, lateralmente em relação à artéria aorta, entre as artérias mesentérica cranial e renal (Nyland, Matton, Herrgesel & Wisner, 2002). A sua forma é oval, bilobada e mais larga nas extremidades que ao centro; o pólo cranial é aplanado e pode atingir o dobro da largura da glândula; o pólo caudal apresenta uma forma cilíndrica. (Lamour, 2007).

A glândula adrenal direita encontra-se ao nível da 13^a vértebra torácica, lateralmente à veia cava caudal (à qual está adjacente) e craniomedialmente ao hilo do rim direito. A sua largura aumenta progressivamente do pólo cranial até ao centro, onde é máxima. Quanto à sua forma, é descrita pelos autores como uma glândula bipolar em forma de V, vírgula ou arpão (Nyland *et al.*, 2002; Lamour, 2007)

2.2. Estrutura histológica

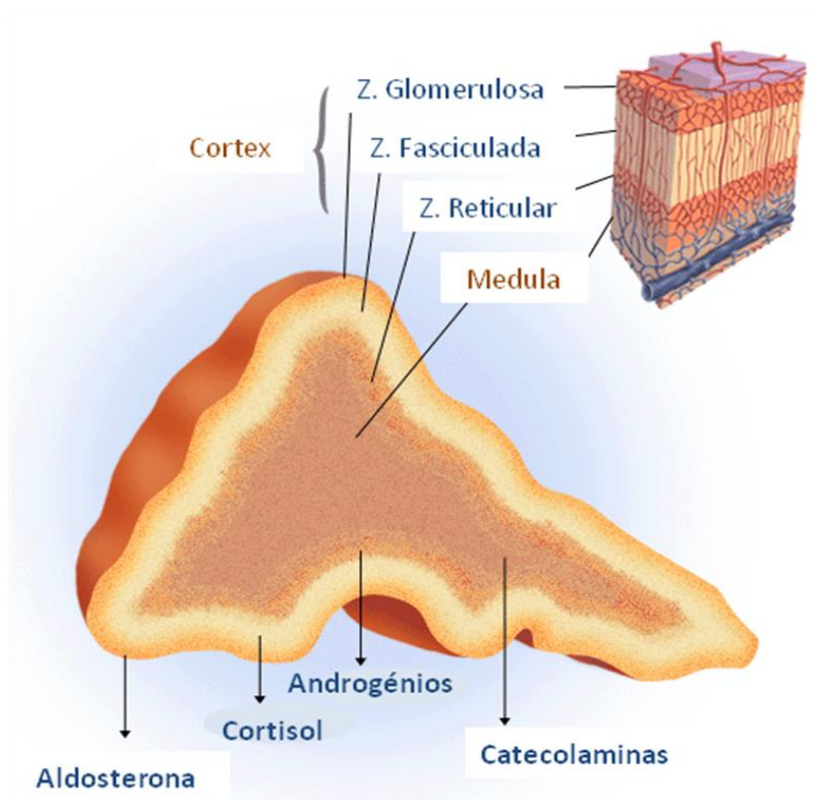
A glândula adrenal apresenta-se como uma estrutura encapsulada e dividida nitidamente em duas camadas concêntricas: uma periférica, de cor amarelada, denominada córtex, e outra central, acinzentada, denominada medula (figuras 2 e 3).

Figura 2 - Secção transversal da glândula adrenal evidenciado uma zona cortical e uma zona medular (Rijnberk, 1996).



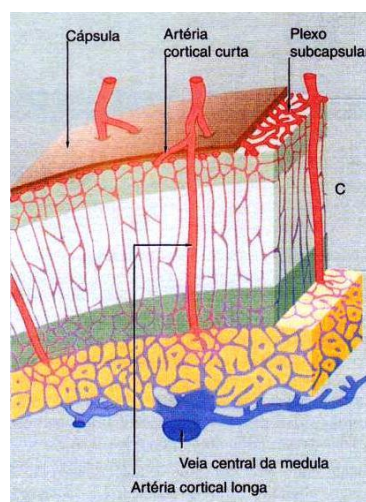
Estas duas camadas podem ser consideradas dois órgãos distintos embora unidos topograficamente, com funções e morfologia diferentes. O córtex tem origem na mesoderme e a medula tem origem na ectoderme. A glândula é revestida por uma cápsula conjuntiva e o seu estroma é representado por uma intensa rede de fibras reticulares que suportam as células glandulares endócrinas (Junqueira & Carneiro, 1999).

Figura 3 – Representação esquemática de um corte histológico da glândula adrenal. (Zingg, 2002).



Os vários ramos arteriais que chegam à adrenal dão origem a um plexo subcapsular que se arboriza, formando capilares que percorrem toda a espessura do córtex. Há, no entanto, ramos denominados artérias corticais longas ou medulares radiais que, ao penetrarem no córtex, se ramificam somente na medula (figura 4).

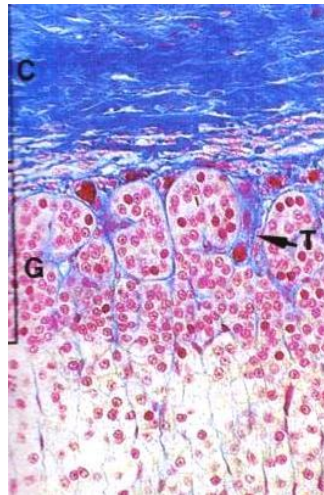
Figura 4. Representação esquemática do suprimento sanguíneo da glândula adrenal (Young & Heath, 2001).



Esses capilares, juntamente com aqueles que irrigam o córtex, dão origem a veias medulares que confluem formando a veia supra-renal. Os capilares da adrenal são considerados sinusóides. As suas paredes são formadas exclusivamente por células endoteliais não-fagocitárias. Os macrófagos existentes localizam-se nos espaços pericapilares. Na adrenal de alguns animais, inclusive no homem, foi observada a existência de um espaço entre as células endoteliais dos capilares e as células glandulares. Nesse espaço as células glandulares projectam microvilosidades (Junqueira & Carneiro, 1999).

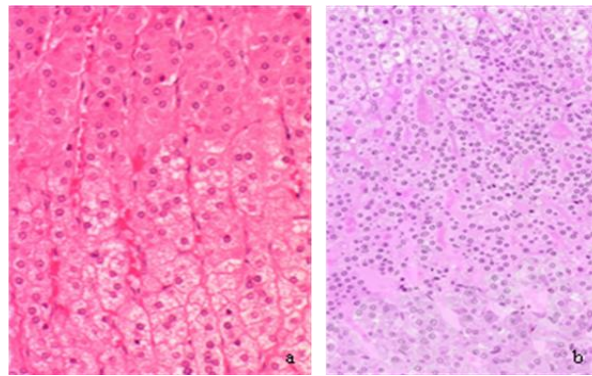
O córtex adrenal, devido à diferente disposição e aspecto das suas células, apresenta-se dividido em três zonas concêntricas de limites nem sempre bem definidos (Figura 3). A zona imediatamente abaixo da cápsula conjuntiva é denominada zona glomerulosa e as suas células dispõem-se em agrupamentos globulosos ou arciformes, envolvidos por capilares cuja disposição deu origem ao nome desta zona (Figura 5). As células que a constituem são cilíndricas, de núcleo esférico e citoplasma acidófilo, contendo grumos basófilos e gotículas lipídicas (Junqueira & Carneiro, 1999).

Figura 5. Corte histológico do córtex da adrenal: (G) zona glomerulosa (C) cápsula de colagénio; (T) trabéculas. (Young & Heath, 2001).



Logo a seguir surge a zona fasciculada (Figura 6a), cujas células formam cordões paralelos entre si e perpendiculares à superfície do órgão, entre os quais correm capilares. As células são poliédricas e de citoplasma levemente basófilo. A metade externa desta zona apresenta células com um grande conteúdo de gotículas lipídicas no citoplasma que, nas preparações comuns, apresenta um aspecto intensamente vacuolizado, razão pela qual são denominadas de espongíócitos. É ainda possível encontrar, nos limites externos e internos desta zona, células com pequena quantidade de lípidos (Junqueira & Carneiro, 1999).

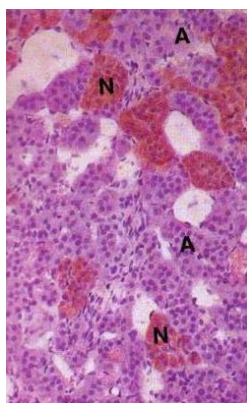
Figura 6. Corte histológico das zonas fasciculada (a) e reticular (b) da adrenal (Rijnberk, 1996).



Finalmente, na zona mais interna do córtex surge a zona reticular (figura 6b), cujas células se dispõem em cordões irregulares, assumindo um aspecto reticular. As suas células, de dimensões menores do que aquelas presentes nas outras zonas, apresentam um citoplasma acidófilo com uma pequena quantidade de lípidos no seu interior, podendo também apresentar grânulos de pigmento castanho. É frequente observar-se nesta região células de contornos irregulares, com núcleos picnóticos, sugerindo que estejam em degenerescência (Junqueira & Carneiro, 1999).

As células da medula são poliédricas e dispõem-se em cordões em cujas malhas se envolvem capilares e vénulas. A disposição celular é de tal forma polarizada que quase sempre as células glandulares se posicionam entre um capilar e uma veia. As fibras nervosas (pré-ganglionares) que as inervam são encontradas no lado do capilar, enquanto que a secreção se acumula no pólo celular voltado para a veia, onde são lançados os produtos da síntese hormonal. Por métodos histoquímicos é possível distinguir dois tipos de células nesta zona com funções de síntese distintas, isto é umas sintetizam a adrenalina e as outras noradrenalina. A libertação destas duas hormonas faz-se isoladamente uma da outra pelo que sugere que ambas as células são inervadas por diferentes grupos de fibras nervosas. Observam-se ainda na medula células nervosas ganglionares isoladas ou em grupo (Junqueira & Carneiro, 1999). As células da medula adrenal, quando em contacto com agentes oxidantes, como sais de crómio, adquirem uma cor característica, castanho-pardacento. Esta reacção é denominada de *reacção cromafim* (figura 7) a qual ocorre pela reacção dos sais com os produtos de secreção armazenados nessas células. Ao contrário do córtex, que liberta os seus produtos de forma continuada na circulação, a medula adrenal acumula adrenalina e noradrenalina, as quais são libertadas em grandes quantidades, quando a glândula é estimulada pela acção do sistema nervoso autónomo (Junqueira & Carneiro, 1999).

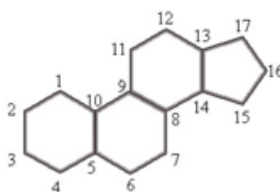
Figura 7. Corte histológico da zona medular fixada por sais de cromo (*reação de cromafim*): (A) células contendo adrenalina; (B) células contendo noradrenalina (Young & Heath, 2001).



2.3. Biossíntese dos corticosteróides

A cortes da glândula adrenal tem por função a síntese de esteróides. Os esteroides são lípidos que têm como característica fundamental a presença de um núcleo ciclopentano-fenantreno (figura 8). Durante o processo de biossíntese das hormonas a partir do colesterol, radicais químicos são adicionados ou removidos a este núcleo, dando origem aos diversos produtos finais. Quer a zona cortical quer a zona medular funcionam como locais de síntese de hormonas distintas não somente na sua estrutura como também, e sobretudo, na sua função fisiológica.

Figura 8. Núcleo ciclopentano-fenantreno.

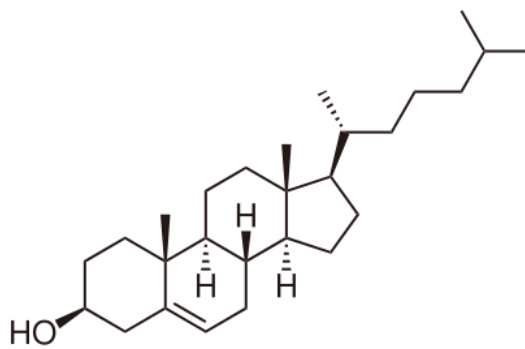


Tal como referido, o córtex da glândula adrenal está diferenciado em três zonas, às quais corresponde uma actividade biológica distinta, nomeadamente na síntese de corticosteróides. O córtex adrenal produz cerca de 30 hormonas diferentes, a maioria das quais sem qualquer significado clínico (Herrtage,1998). Os corticosteróides podem ser divididos genericamente em três grupos distintos, com base na sua predominância: glucocorticóides – sendo o cortisol o principal glucocorticóide endógeno no cão – sintetizados pelas células quer da zona reticular quer da zona fasciculada e que desempenham um papel importante na promoção da gluconeogénese; mineralocorticóides – sendo a aldosterona o principal mineralocorticóide endógeno no cão - sintetizados na zona glomerular e que desempenham um importante papel

na homeostasia de electrólitos e de água; e, finalmente, hormonas sexuais, sintetizadas nas zonas reticular e fasciculada, em particular hormonas masculinas que apresentam uma fraca actividade androgénica.

Os corticosteróides são sintetizados a partir do colesterol, um esteróide com actividade moduladora na permeabilidade das membranas celulares (Campos, 2008; Nelson & Cox, 2005). Tal como todos os esteróides, o colesterol apresenta um núcleo ciclopentano-fenantreno (figura 9), estrutura esta que se irá manter nas hormonas esteroides. O colesterol é sintetizado a partir do Acetil-coA e todos os seus 27 átomos de carbono provêm deste composto (Campos, 2008; Nelson & Cox, 2005).

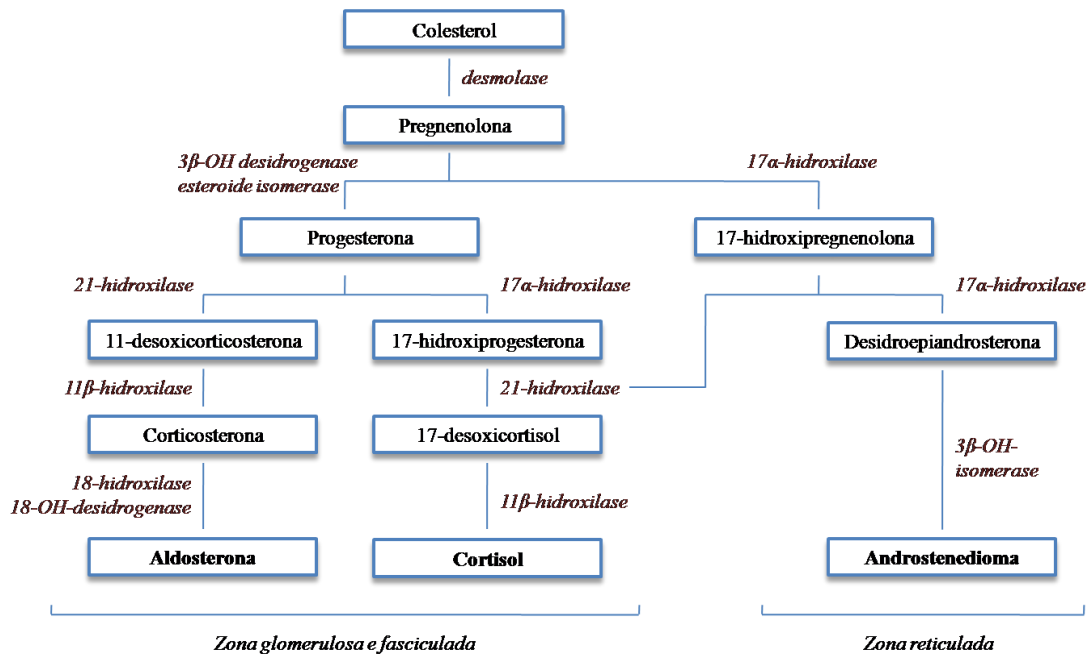
Figura 9. Estrutura molecular do colesterol.



Embora as células do córtex da adrenal possam sintetizar *de novo* pequenas quantidades de colesterol a partir do acetato, aproximadamente 80% do colesterol usado na síntese de esteróides é fornecido pelas lipoproteínas de baixa densidade (*Low density lipoproteins*, LDL) plasmáticas. As LDL, que contém grandes quantidades de colesterol, difundem-se do plasma para o líquido intersticial e ligam-se a receptores específicos contidos em estruturas denominadas coated pits existentes nas membranas das células do córtex adrenal. Os coated pits sofrem endocitose, formando um endossoma que eventualmente poderá fundir-se com lisossomas, libertando conseqüentemente o colesterol das LDL. O transporte do colesterol até às células adrenais é regulado por mecanismos de retroalimentação que podem alterar significativamente a quantidade disponível de colesterol. A hormona adrenocorticotrópica (ACTH), por exemplo, a qual estimula a síntese de esteróides, aumenta o número de receptores celulares adrenocorticais para as LDL, bem como a actividade dos enzimas que libertam o colesterol das LDL. Uma vez na célula, o colesterol segue para a mitocôndria onde, por um processo de clivagem, é formada a pregnenolona, por acção da enzima colesterol desmolase (figura 10). Esta é a etapa limitante da eventual formação dos esteróides adrenais.

Em todas as três zonas corticais, esta etapa inicial da síntese de esteróides é estimulada por diferentes factores que controlam a síntese do cortisol e da aldosterona (Nelson & Cox, 2005).

Figura 10. Mecanismo global da biossíntese das principais hormonas esteróides pelas diferentes zonas do córtex adrenal (adaptado de Reusch, 2005)

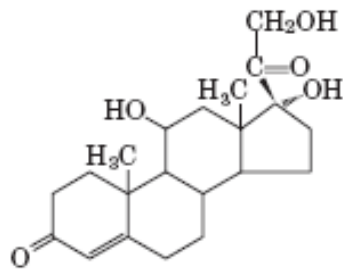


2.3.1. Cortisol

Os glucocorticóides intervêm no metabolismo da maior parte dos tecidos do organismo e conferem capacidade de adaptação a alterações hemodinâmicas e metabólicas, bem como a alterações do ambiente externo. Em conjunto com os mineralocorticóides, dos quais a principal hormona é a aldosterona, constituem a maior parte do grupo dos corticosteróides (Goy-Thollot & Arpaillange, 2000).

O cortisol, principal glucocorticóide produzido pelo córtex da adrenal, é uma hormona em C21 (contém 21 átomos de carbono) e resulta, como todas as hormonas esteróides, da conversão do colesterol por um processo reaccional de hidroxilações sucessivas (Figura 11). Esta hormona estimula a gluconeogénese ao nível do fígado. Actua também sobre os tecidos conjuntivo e linfóide, diminuindo a permeabilidade membranar e opondo-se aos processos inflamatórios (Campos, 2008).

Figura 11. Estrutura molecular do cortisol.



O cortisol é sintetizado pelas células da zona fasciculada. O seu precursor, o colesterol, sofre a acção do enzima colesterol desmolase nas mitocôndrias, o qual faz a oxidação da cadeia lateral do colesterol em C-20 e C-22. Esta cadeia acaba por se romper, deixando o anel esteróico com uma cadeia lateral de dois carbonos em C21, e forma-se uma molécula esteróide, a pregnenolona. Seguidamente, a pregnenolona sofre a acção combinada da 3- β -hidroesteróide desidrogenase, que oxida o hidroxilo 3 (transformando a função alcoólica em cetona), e da esteróide isomerase que actua sobre a dupla ligação 5-6, deslocando-a para 4-5, e forma-se a progesterona. Esta é hidroxilada em C-17, por acção de uma 17- α -hidroxilase, dando origem à 17-hidroxiprogesterona (esta conversão é activada pela ACTH). A pregnenolona sofre a acção da mesma enzima, dando origem à 17-hidroxipregnenolona. Nos microssomas, a 17-hidroxiprogesterona e a 17-hidroxipregnenolona, sob acção de uma 21-hidroxilase (que transforma o grupo metilo em C-21 numa função álcool primário), formam respectivamente a 17,21-dihidroxiprogesterona e a 17,21-dihidroxipregnenolona, que se designam genericamente por 11-desoxicortisol. O 11-desoxicortisol sofre finalmente a acção de uma 11- β -hidroxilase, que catalisa a formação do cortisol. A acção glucocorticóide do cortisol é dada pela função cetona do C-3 e pela hidroxilação dos C-11 e C-21 (Figura 10) (Nelson & Cox, 2005).

Após a sua libertação para o sangue circulante, parte do cortisol liga-se a proteínas plasmáticas. Aproximadamente 75% do cortisol plasmático encontra-se fortemente ligado a uma globulina de ligação ao cortisol, a transcortina (CBG, *Cortisol Binding Globulin*). Por outro lado, 10% encontra-se ligado à albumina e aos eritrócitos. Apenas a fracção livre de cortisol, que no cão é estimada entre 5 e 12%, é biologicamente activa. No entanto, sempre que é necessário, o cortisol ligado à CBG fica livre, dado que a ligação existente entre estes dois compostos é reversível (Rijnherk, 1996).

O cortisol entra nas células-alvo por difusão, combina-se com um receptor de glucocorticoides (GR, *Glucocorticoid Preferring Receptor*) citoplasmático formando um complexo activo molécula-receptor, e é depois transferido para locais específicos dos cromossomas, onde se dá uma alteração da síntese do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA)

(Rijnherk, 1996). Por sua vez, este mRNA é depois traduzido ao nível dos ribossomas associados ao retículo endoplasmático dando origem a proteínas enzimáticas (piruvato carboxilase, frutose-1,6-difosfatase e frutose-6-fosfatase) que irão ser fundamentais na gluconeogénese. Desta forma, o cortisol contribui para a manutenção da normoglicémia através da neoglucogénese (Rijnberk, 1996). Com um papel importante ao nível do metabolismo intermediário, o cortisol afecta quase todos os tecidos e em particular as células sanguíneas e as funções imunológicas, cujos efeitos são clinicamente significativos.

Do ponto de vista fisiológico, o cortisol, bem como todos os glucocorticóides, assumem um papel importante no metabolismo da glucose, dos lípidos e das proteínas, assim como têm uma influência significativa na hematopoiese, na manutenção da integridade vascular, no volume e na pressão sanguínea.

No que diz respeito ao metabolismo dos glúcidos, o cortisol actua ao nível hepático na estimulação de enzimas intervenientes na neoglucogénese, apresentando um efeito hiperglicemiante. Ao nível dos tecidos periféricos, a utilização de glucose pelas células diminui em resposta a uma redução da expressão dos transportadores membranares pelas mesmas. Estes efeitos combinados promovem um aumento da glicémia que, a médio prazo, poderá resultar numa insulino-resistência (Guyton & Hall, 2000).

No metabolismo dos lípidos, o mecanismo de acção do cortisol compreende um aumento da lipólise, uma redução da lipogénese nos tecidos periféricos e uma libertação de ácidos gordos livres e de glicerol na circulação sistémica. Ao nível hepático o cortisol induz a síntese de triglicéridos, resultando assim numa redistribuição do tecido adiposo por todo o organismo (Cunningham, 1999; (Guyton & Hall, 2000).

No que diz respeito ao metabolismo das proteínas, o cortisol induz uma proteólise generalizada a todas as células do organismo, excepto no fígado, no cérebro e no coração. Desta forma, fica favorecido um fluxo de ácidos aminados dos tecidos periféricos para o fígado com a finalidade de promover a neoglucogénese local. Porém, a intervenção do cortisol no metabolismo das proteínas não se reduz à proteólise. Na verdade, o cortisol pode promover a síntese de catecolaminas, amins resultantes da descarboxilação de ácidos aminados (Guyton & Hall, 2000).

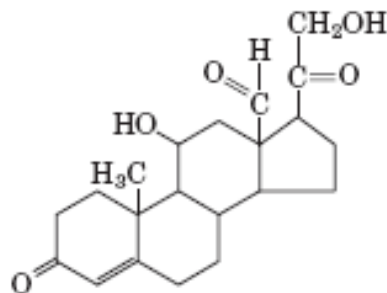
O cortisol apresenta ainda uma importante acção anti-inflamatória, intervindo em diversas etapas do processo inflamatório. Em doses elevadas o cortisol pode ainda apresentar uma acção imunossupressora. Este facto é devido à capacidade desta hormona na inibição da proliferação linfocitária, resultando num efeito anti-mitótico directo (ao reduzir a actividade da RNA-polimerase e da ATPase) e um efeito indirecto na redução de citocinas pró-

inflamatórias como a interleucina 1 (IL1), a interleucina 2 (IL2) e o factor de necrose tumoral (TNF) (Guyton & Hall, 2000).

2.3.2. Aldosterona

Isolada pela primeira vez em 1953 por Simpson & Tait (citado por Campos, 2008), a aldosterona, principal mineralocorticóide produzido pelo córtex da adrenal, é também, à semelhança do cortisol, uma hormona em C21 e resulta também da conversão do colesterol por um processo reaccional de hidroxilações sucessivas (figura 12). Esta hormona permite a reabsorção do sódio (Na^+) e do cloro (Cl^-) ao nível do rim (Campos, 2008).

Figura 12. Estrutura molecular da aldosterona.



A aldosterona é sintetizada pelas células da zona glomerular do córtex da adrenal. A via da síntese da aldosterona tem também início na progesterona. Esta sofre uma hidroxilação por acção das mono-oxigenases, com gasto de NADPH e O_2 , com a adição de um grupo hidroxilo nas posições C-11 e C-21, resultando na formação da corticosterona. Posteriormente, por uma reacção de oxigenação, é adicionado um átomo de oxigénio à posição C-18, resultando finalmente na formação da aldosterona (figura 14) (Nelson & Cox, 2005).

Um dos efeitos fisiológicos mais relevantes da aldosterona consiste na sua capacidade de aumento da absorção de Na^+ e, simultaneamente, de aumento da secreção de potássio (K^+) pelas células epiteliais tubulares do rim, especialmente nas células dos tubos colectores e, em menor extensão, nos tubos contornados distais e ductos colectores. Por conseguinte, a aldosterona faz com que o Na^+ seja conservado no líquido extracelular ao mesmo tempo que aumenta a excreção de K^+ na urina (Elliott, 1996).

O mecanismo de actuação da aldosterona sobre as células tubulares não é ainda totalmente conhecido. No entanto, é possível estabelecer uma sequência de eventos que concorrem para um aumento da reabsorção do Na^+ (Guyton & Hall, 2000):

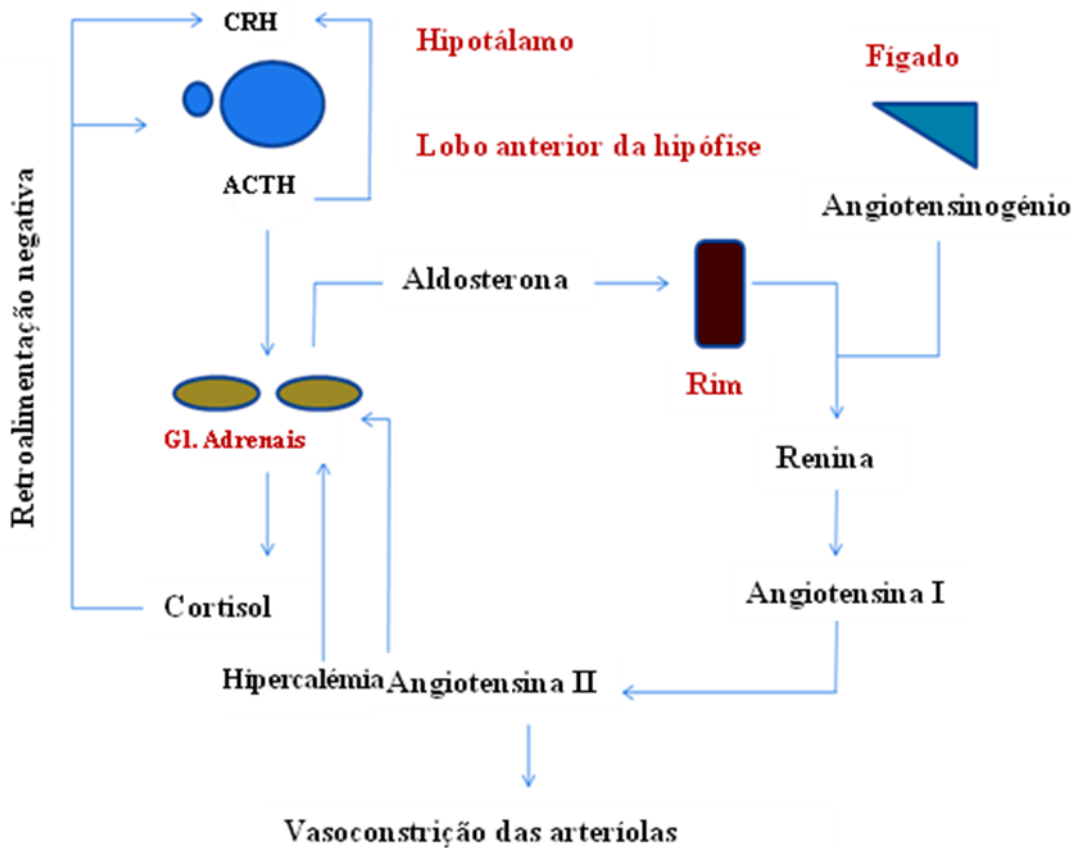
1. A aldosterona, por ser lipossolúvel, difunde-se rapidamente através da membrana celular para o interior das células epiteliais tubulares,
2. No citoplasma das células tubulares, a aldosterona combina-se com uma proteína receptora altamente específica. Esta proteína apresenta uma configuração estereomolecular que permite que apenas a aldosterona ou compostos muito similares se combinem a ela,
3. O complexo activo aldosterona-receptor, ou o produto deste complexo, difunde-se para o núcleo, onde sofre várias alterações, induzindo finalmente uma ou mais porções específicas do ácido desoxirribonucleico (DNA) a formar um ou mais tipos de mRNA relacionado com o processo de transporte de Na^+ e K^+ ,
4. O mRNA difunde-se depois para o citoplasma onde ocorre a transcrição e, por conseguinte, a formação de proteínas. Estas proteínas são a combinação de uma enzima e de proteínas membranares de transporte que, em conjunto, são necessárias para que ocorra o transporte de Na^+ , K^+ e hidrogénio (H^+) através das membranas celulares. Uma destas enzimas especialmente significativa é a Na^+/K^+ adenosina trifosfatase, a qual constitui a parte principal da bomba para a troca de Na^+ e K^+ nas porções basolaterais das membranas celulares tubulares renais. Outra proteína, porventura de igual importância, é a que forma um canal inserida na região luminal da membrana celular das mesmas células tubulares que permite a rápida difusão de Na^+ do lúmen do tubo para o interior da célula. Durante o resto do percurso, o Na^+ é bombeado por bombas Na^+/K^+ localizadas nas áreas basolaterais das membranas celulares.

2.4. Regulação da biossíntese hormonal dos corticosteróides

Para a regulação da biossíntese dos corticosteróides concorrem diferentes factores. No caso dos glucocorticóides, como o cortisol, a sua síntese é regulada principalmente pela ACTH segregada pelas células adrenocorticotróficas do lobo anterior da hipófise. Já no caso dos mineralocorticóides, como a aldosterona, a sua síntese é afectada pela actividade do sistema

renina-angiotensina-aldosterona e pela regulação da concentração de líquidos extracelulares (figura 13).

Figura 13. Esquema da regulação da função adrenocortical (adaptado de Herrtage, 1998)



2.4.1. Regulação da síntese de cortisol

A síntese do cortisol é controlada sobretudo pela ACTH, um péptido de cadeia única composto por 39 resíduos de aminoácidos, e que tem como precursor a molécula pró-opiomelanocortina (POMC) que serve também de precursor a um conjunto de outros péptidos que são libertados conjuntamente com a ACTH (Rijnberk, 1996). A secreção da ACTH dá-se ao nível do lobo anterior da hipófise e é regulada pelo hipotálamo e pelo sistema nervoso central via neurotransmissores que causam a libertação de hormonas hipofisiotrópicas tais como a hormona libertadora da corticotrofina (CRH) e a arginina vasopressina. A CRH é segregada ao nível da porção anterior do núcleo paraventricular do hipotálamo e é depois transportada pela circulação portal até ao lobo anterior da hipófise, onde estimula a libertação de ACTH. Há provavelmente um mecanismo interno de retroalimentação negativa sobre a CRH controlado pela ACTH. Esta, por sua vez, quando na circulação sistémica, causa a

libertação do cortisol, atingindo altas concentrações quase de imediato. Por outro lado, o cortisol tem um efeito directo de retroalimentação negativa sobre o hipotálamo, diminuindo a formação da CRH e sobre o lobo anterior da hipófise, diminuindo a formação da ACTH (Herrtage, 1998). Este mecanismo de *feedback* tem um papel preponderante na regulação da concentração do cortisol plasmático.

A secreção de CRH e de ACTH é normalmente episódica e pulsátil, o que resulta num nível de cortisol flutuante durante o dia. No cão normal, uma libertação diária com uma variação diurna é mantida para que certas reacções metabólicas se realizem adequadamente. Este ciclo diário, com valores altos pela manhã e baixos à tarde, é designado por ciclo circadiano. No entanto, um verdadeiro ritmo circadiano das concentrações de cortisol tem sido difícil de estabelecer em cães e gatos (Melian & Peterson, 1996; Kolevská, Brunclík, & Svoboda, 2003).

2.4.2. Regulação da síntese de aldosterona

A regulação da síntese da aldosterona é influenciada sobretudo pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona e pelos níveis de K^+ plasmático (quadro 1).

Quadro 1. Principais factores que afectam a síntese da aldosterona.

| Aumento da secreção de Aldosterona |
|--|
| ↑ concentração de K^+ ↑ actividade do sistema renina-angiotensina |
| Diminuição da secreção de Aldosterona |
| ↓ concentração de Na^+ |

A renina é produzida pelas células do aparelho justaglomerular, o qual é constituído por células especializadas na parede da arteríola aferente imediatamente proximal ao glomérulo. A libertação da renina, para o sangue, pode ser estimulada por receptores localizados no aparelho justaglomerular em resposta a uma hipotensão ou a uma redução do fluxo sanguíneo ou ainda por osmoreceptores de Na^+ e de Cl^- da *macula densa* (células epiteliais especializadas localizadas no final da porção ascendente da Ansa de Henle.. A renina pode ainda ser libertada pela estimulação do nervo simpático, e é inibida pela angiotensina II, pela

hormona antidiurética, pela hipertensão arterial e pelo aumento da reabsorção de Na^+ pelos tubos renais. A renina é uma enzima que, em circulação, actua sobre o angiotensinogénio produzido no fígado, para dar origem à angiotensina I. Esta é depois convertida em angiotensina II por acção da enzima de conversão da angiotensina, a qual está localizada predominantemente no endotélio dos capilares pulmonares. A angiotensina II é um poderoso vasoconstritor e estimula a síntese de aldosterona pela zona glomerulosa. Pela sua acção nos tubos contornados distais, a aldosterona exerce um efeito de retroalimentação negativa sobre o aparelho justaglomerular. Por outro lado, o K^+ tem um efeito directo de estimulação da síntese de aldosterona. Na ausência de ACTH, a zona glomerulosa sofre uma atrofia parcial, resultando numa significativa deficiência na síntese de aldosterona em comparação com a quase total atrofia de outras zonas do córtex da adrenal (Herrtage, 1998).

3. HIPOADRENOCORTICISMO PRIMÁRIO NO CÃO

Das 30 hormonas produzidas pela adrenal, apenas duas são responsáveis pela maioria das funções glucocorticóides e mineralocorticóides: o cortisol é responsável por 95% da actividade glucocorticóide e a aldosterona é responsável por mais de 90% da actividade mineralocorticóide (Boysen, 2008). Uma deficiência na produção ou secreção de qualquer uma destas hormonas é denominada HpoAC. Esta deficiente produção hormonal pode ter efeitos profundos no equilíbrio hídrico, electrolítico e de ácido-base, os quais em situação aguda requerem um rápido reconhecimento e tratamento agressivo de forma a evitar a morte do paciente (Boysen, 2008).

3.1. Incidência

O primeiro caso de HpoAC primário, ou DA, no cão foi descrito em 1953 (Lathan & Tyler, 2005) e até há poucos anos era considerada uma doença rara, com uma incidência de 36 casos por cada 100 000 cães (Reusch, 2005). Actualmente, estes números sofreram alterações, uma vez que houve uma melhoria significativa nos meios auxiliares ao diagnóstico disponíveis em medicina veterinária e na cooperação dos proprietários dos animais, aumentando a necessidade e o interesse dos mesmos em chegar a diagnósticos definitivos.

O HpoAC primário no cão pode surgir entre os 2 meses e os 14 anos de idade. No entanto, é mais comum em animais de meia-idade (média 4 anos), sendo as fêmeas mais frequentemente afectadas (Church, 2004; Greco, 2007) com um rácio 2:1 (Mooney, 2007).

Algumas raças apresentam predisposição para a doença, tais como o Caniche, o Cão de Água Português, o Bearded Collie, o West Highland White Terrier, o Dog Alemão e o Rottweiler. Esta predisposição parece ter um carácter hereditário (Mooney, 2007). Com efeito, num estudo recente foi avaliada a contribuição genética na DA no Cão de Água Português e parece que esta está relacionada com a transmissão de um *locus* autossómico recessivo (Oberbauer *et al.*, 2002; Lindblad-Toh *et al.*, 2005). Estes autores sugerem que, perante os resultados obtidos, a realização de um *scan* genómico, na tentativa de identificar o alelo responsável por esta doença, poderá ser útil para ajudar a diminuir a sua prevalência na raça em questão.

Um outro estudo (Famula, Belanger & Oberbauer, 2003) refere também que esta doença é transmitida por um único gene autossómico recessivo no Caniche. Já no Bearded Collie, embora esteja também comprovada a transmissão hereditária, o mecanismo de transmissão é menos claro (Oberbauer *et al.*, 2002).

3.2. Fisiopatologia

Qualquer alteração da função de um constituinte do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal pode dar origem a uma afecção da glândula adrenal.

No cão, na medida em que os principais corticosteróides produzidos pelo córtex da adrenal são o cortisol e a aldosterona, em cerca de 90% dos casos a destruição do córtex da glândula dá origem a hipocortisolismo e a hipoaldosteronismo (Javadi *et al.*, 2006). A deficiência em glucocorticóides causa letargia, fraqueza e diminuição da tolerância ao stress, o que contribui para a apresentação clínica da doença, mas o HpoAC primário é fundamentalmente uma síndrome de deficiência de mineralocorticóides, sendo que muitos dos sinais da doença estão relacionados com a desidratação hipotónica causada pela perda de Na^+ e com alterações na função neuromuscular, em particular ao nível do músculo cardíaco (Javadi *et al.*, 2006).

Nos restantes 10% apenas existe deficiência glucocorticóide – DA atípico (Thompson, Scott-Moncrief & Anderson, 2007; Mooney, 2007), o qual tem uma apresentação clínica mais subtil e ligeira, apresentando os animais muitas vezes apenas apatia e fraqueza (Greco, 2007). De salientar, no entanto, que no HpoAC primário, os sinais clínicos só se tornam evidentes quando existe 90% de destruição da glândula (Mooney, 2007). A maioria dos animais diagnosticados com o HpoAC atípico mais tarde ou mais cedo vão desenvolver deficiência mineralocorticóide e as alterações electrolíticas que lhe estão associadas (Meeking, 2007). Importa ainda referir que deficiências isoladas em mineralocorticóides são extremamente raras (Dunn & Herrtage, 1998), tendo sido documentado o primeiro caso no cão em 1998 (Lobetti RG, 1998).

A destruição do córtex da adrenal é, na maioria dos casos, de natureza idiopática ou imunomediada (Church, 2004). Muitos investigadores têm descrito uma atrofia bilateral das adrenais com presença de infiltrados mononucleares bem como anticorpos anti-adrenal em cães com HpoAC primário (Boujon *et al.*, 1994; Church, 2004). São também referidas outras causas, menos comuns, de destruição do córtex da adrenal, embora estas não estejam tão bem documentadas: doenças infecciosas e destruição secundária a hemorragias por coagulopatias (Church, 2004). A metastização de tumores, a infiltração linfomatosa, doença granulomatosa, e as causas iatrogénicas por remoção cirúrgica das adrenais ou ainda administração de fármacos adrenocorticolíticos tais como o mitotano e o trilostano são também causas de HpoAC primário (Boysen, 2008).

O HpoAC secundário é raro no cão, com menos de 5% do total de casos (Church, 2004), e surge por deficiência na síntese de ACTH. Esta leva a uma insuficiência selectiva em glucocorticóides e, embora a zona glomerulosa do córtex possa sofrer uma ligeira atrofia, a produção de aldosterona é mantida, razão pela qual o animal apenas apresenta hipocortisolémia, sendo os sinais clínicos apresentados subtis (Thompson *et al.*, 2007; Boysen, 2008). As possíveis causas mais comuns para esta situação incluem a neoplasia do hipotálamo ou da hipófise e causas iatrogénicas por suspensão brusca da terapêutica com glucocorticóides ou com progesterona (Mooney, 2007). Como causas menos comuns podemos referir os traumatismos e as lesões inflamatórias (Boysen, 2008; Meeking, 2007).

3.2.1. Deficiência mineralcorticóide

A deficiência mineralocorticóide leva a alterações na homeostase do equilíbrio hídrico, equilíbrio eletrolítico e do equilíbrio ácido-base.

A ausência de secreção de aldosterona resulta numa perda de Na^+ , de Cl^- e de água através da urina. Também no tubo digestivo, principalmente no cólon, a ausência e/ou diminuição desta hormona leva à não reabsorção do Na^+ e, conseqüentemente, do Cl^- e da água, originando diarreia que é acompanhada frequentemente por vômito, resultando num agravamento da depleção do volume de líquido extracelular. À medida que este diminui, o volume intravascular diminui, o débito cardíaco diminui e o choque hipovolémico instala-se (Boysen, 2008).

A manutenção da concentração do K^+ sérico depende fundamentalmente da sua excreção renal, estimulada pela aldosterona. Assim, a ausência ou diminuição da secreção desta hormona resulta numa hipercalemia marcada, que é realçada pela diminuição da perfusão renal e, conseqüentemente, da diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG). Por último, a

saída de K^+ para fora das células em resposta à acidose metabólica, contribui ainda mais para o aumento da hipercalemia (Boysen, 2008). Esta hipercalemia resulta em fraqueza muscular generalizada, diminuição da excitabilidade do miocárdio, aumento do período refractário do miocárdio e diminuição da condução eléctrica, o que poderá dar origem a fibrilhação e a paragem cardíaca (Reusch, 2005).

Sem a influência da aldosterona, a acidose metabólica surge nestes pacientes por uma diminuição da excreção de H^+ por troca com o Na^+ nas células dos tubos colectores do córtex renal, o que faz com que, na ausência desta hormona, exista uma acidose metabólica moderada. Esta acidose é acentuada no caso do HpoAC agudo pela hipovolémia e consequente hipoperfusão tecidual geral (que resulta em hipoxia tecidual) e em particular diminuição da perfusão renal, o que faz com que haja ainda uma maior diminuição de excreção de H^+ (Boysen 2008).

3.2.2. Deficiência glucocorticóide

A deficiência em glucocorticóides, independentemente da sua etiologia, leva a letargia, fraqueza, diminuição da tolerância ao stress e a uma grande variedade de sintomas gastro-intestinais (Greco, 2007).

Apesar do cortisol ter um efeito bem conhecido sobre o metabolismo dos lípidos, dos glúcidos e das proteínas, é a diminuição do seu efeito sobre a pressão sanguínea e sobre a glicémia que contribui fortemente para as complicações agudas do HpoAC. Com efeito, o cortisol estimula a acção de substâncias vasoactivas, que sensibilizam os vasos sanguíneos ao efeito das catecolaminas e diminuem a permeabilidade vascular. Uma deficiência em cortisol está consequentemente associada a uma diminuição da pressão sanguínea, uma perda do volume intravascular como consequência do aumento da permeabilidade vascular e uma hipoglicémia atribuída à diminuição da neoglucogénese. A hipocortisolémia pode pois potenciar a ulceração e hemorragia da mucosa gastrointestinal, em resultado da interferência com a integridade vascular atrás descrita (Gaydos & DeClue, 2008).

A diminuição do cortisol tem também um importante papel na hiponatremia, o que é explicado em parte pelos seus efeitos inibitórios sobre a libertação da vasopressina (hormona anti-diurética), com consequente diminuição da concentração de Na^+ . A perda de Na^+ ao nível do rim leva a poliúria, polidipsia, hipostenúria, desidratação severa e azotémia (por hemoconcentração (Boysen, 2008).

3.3. Diagnóstico

Os sinais clínicos do HpoAC são subjectivos, pouco específicos e intermitentes, sendo desta forma compatíveis com outras situações tais como doenças gastrointestinais primárias, doenças renais e doenças neuromusculares.

As alterações electrolíticas típicas do HpoAC (diminuição da concentração de Na⁺ e aumento da concentração de K⁺) são frequentemente as primeiras alterações laboratoriais que levam o clínico a considerar esta doença como a causa mais provável dos sinais clínicos apresentados. Na medida em que o ionograma não faz parte, por rotina, do painel de exames complementares de diagnóstico requerido pelos clínicos, é fácil de compreender que muitas vezes não se detectem estas alterações (Lathan & Tyler, 2005).

O diagnóstico desta doença, pelas razões atrás apontadas, é muitas vezes um desafio clínico e exige a conjugação integrada da informação obtida pela história pregressa, pelo exame clínico e pelos exames complementares.

3.3.1. História

A maioria dos cães com HpoAC apresenta problemas crónicos e progressivos, ou seja, exibem sinais e sintomas que aumentam de gravidade e de frequência à medida que a doença vai evoluindo. Estes factos podem ser explicados pela destruição progressiva da glândula adrenal que, apesar de conseguir responder às necessidades normais do organismo, é insuficiente na resposta em situações de stress (Reusch, 2005). Assim, os sinais mais referidos pelos proprietários são: anorexia, letargia, vômito, perda de peso, diarreia, poliúria, polidipsia, tremores e fraqueza muscular (Thompson *et al.*, 2007).

Uma percentagem mais reduzida de animais, chega ao veterinário em situação de urgência, em crise adrenal aguda. Nestes casos, a história obtida dos proprietários refere o aparecimento súbito de prostração, de apatia, de anorexia e de imobilidade. Se o médico veterinário for minucioso no interrogatório, facilmente verifica que outros sinais ligeiros já se manifestavam, por vezes, há meses, apesar de não ter sido dada a devida importância, por não terem sido considerados graves nem debilitantes para o animal (Lathan & Tyler, 2005).

3.3.2. Exame clínico

Os sinais clínicos do HpoAC variam desde uma crise hipovolémica aguda até uma panóplia de sinais crónicos, vagos e inespecíficos, tal como é apresentado no quadro 2. Esta variação

na apresentação clínica está relacionada com o tipo de deficiência hormonal (glucocorticóide, mineralcorticóide ou ambas) (Mooney, 2007).

Os animais com deficiência em ambas as hormonas, aldosterona e cortisol, apresentam letargia/depressão, anorexia, má condição corporal, fraqueza muscular, desidratação e história de doença gastrointestinal crónica e intermitente. Estes sintomas respondem inicialmente à terapêutica sintomática, mas com o decorrer do tempo, tornam-se cada vez mais frequentes e mais severos, podendo culminar numa crise aguda que põe em risco a vida do animal (Mooney 2007).

Quadro 2. Sinais clínicos observados durante o exame físico num estudo em cães com HpoAC (Reush, 2005).

| | % |
|-----------------------------|----|
| <i>História</i> | |
| Anorexia | 89 |
| Letargia | 88 |
| Vómito | 72 |
| Perda de peso | 42 |
| Diarreia | 36 |
| Evolução instável da doença | 31 |
| Tremores | 23 |
| Poliúria/polidipsia | 20 |
| <i>Exame físico</i> | |
| Depressão | 87 |
| Fraqueza | 69 |
| Desidratação | 42 |
| Hipotermia | 34 |
| Colapso | 29 |
| Bradycardia | 25 |
| Melena | 17 |
| Dor abdominal | 6 |

Quando os animais apresentam uma sintomatologia aguda de HpoAC, surge choque moderado a severo, evidenciado por fraqueza ou colapso, hipovolémia, aumento do tempo de repleção capilar, pulso fraco, e em alguns casos bradicardia e convulsões, devido à hipoglicémia (Lathan & Tyler, 2005).

Outros possíveis sinais são poliúria/polidipsia, tremores, dor abdominal, melena e hematemese. Embora raro, está também bem documentado que o megaesófago pode ser uma sequela do HpoAC, podendo o animal apresentar os sinais e sintomas característicos desta afecção, tais como, regurgitação e secundariamente tosse devido a pneumonia por aspiração (Mooney, 2007; Lathan & Tyler, 2005).

Os animais que têm apenas deficiência em cortisol apresentam tipicamente uma história prolongada de sinais inespecíficos: letargia, perda de peso, diarreia e vômito esporádicos, e raramente podem apresentar-se em choque (Mooney, 2007).

Um dos factores que torna o diagnóstico desta doença um desafio é o facto que nenhum dos sinais ou sintomas acima apresentados ser patognomónico da doença. Muitas vezes o clínico é alertado pela natureza crónica e intermitente da doença, bem como a rápida resposta à terapêutica sintomática (Greco, 2008; Mooney, 2007).

3.3.3. Exames complementares

Antes da descrição individual dos exames complementares, é importante salientar que, previamente a qualquer tratamento de urgência ou de manutenção, deve ser feita, por regra, uma colheita de sangue e urina para análises laboratoriais de rotina que incluam ureia, creatinina, ionograma e também iniciar o teste de estimulação da ACTH, para que os resultados não sejam mascarados pela terapêutica entretanto iniciada (Koistra, 2007).

Num estudo retrospectivo realizado em 1996, foram avaliadas as alterações laboratoriais de 225 casos de HpoAC primário antes do tratamento. Em todos os animais foi realizado o teste de estimulação da ACTH de forma a confirmar o diagnóstico. As alterações laboratoriais mais comuns e a sua incidência em animais com esta doença estão descritas no quadro 3 (Peterson, Kintzer & Kass, 1996).

Quadro 3. Alterações laboratoriais em cães com HpoAC antes do seu tratamento (Peterson *et al.*, 1996).

| Teste | % |
|-----------------------------|----|
| <i>Hemograma</i> | |
| Anemia não regenerativa | 25 |
| Linfocitose | 20 |
| Eosinofilia | 10 |
| <i>Bioquímicas</i> | |
| Hipercalemia | 95 |
| Hiponatremia | 81 |
| Hipoclorémia | 1 |
| Azotémia pré-renal | 80 |
| Hipercalemia | 30 |
| Hipoglicémia (c/convulsões) | 1 |

3.3.3.1. Hemograma

Na presença de sinais clínicos compatíveis, a suspeita de HpoAC aumenta na presença de linfocitose e/ou eosinofilia, ou então na ausência de um leucograma de stress (linfopénia e eosinopénia) quando este deveria existir (pelo aumento do nível de cortisol) (Peterson *et al.*, 1996; Church, 2004).

A anemia não regenerativa, normocítica/normocrómica, é outra alteração comum no hemograma destes pacientes tendo sido descrita entre 14% e 42% dos cães com HpoAC (Rakish & Lourenz, 1984; Willard, Refsal, Thacker, 1992). Esta alteração justifica-se por haver uma combinação entre doença crónica e perda de sangue por hemorragia gastrointestinal, melena e/ou hematemesa, (Peterson *et al.*, 1996) e também devido ao facto de os esteróides terem um papel relevante na estimulação da eritropoiese na medula óssea (Lathan & Tyler, 2005). É ainda importante referir que, em pacientes anémicos, o grau de diminuição do hematócrito é subestimado devido à concorrente hipovolémia e desidratação (Church, 2004).

3.3.3.2. Análises bioquímicas

As alterações laboratoriais clássicas dos cães com HpoAC são hiponatrémia e hipercalémia devido ao hipoaldosteronismo. Melian & Peterson (1996) avaliaram 42 cães com HpoAC e destes 92% apresentavam hipercalémia e 84% hiponatrémia. Apesar da percentagem elevada de animais com DA que manifestam estas alterações, não devemos basear-nos apenas nas mesmas para estabelecimento de um diagnóstico definitivo. Com efeito, muitas outras afecções, nomeadamente a insuficiência renal, as alterações gastrointestinais, a insuficiência hepática e a insuficiência cardíaca em fase final, os derrames pleurais e os derrames peritoneais, a acidose metabólica e a destruição marcada dos tecidos, podem causar hipercalémia e hiponatrémia. Numa percentagem reduzida de casos (10%) os valores do ionograma não apresentam alterações, o que pode suceder na fase inicial da doença, em doença moderada e em HpoAC primário atípico (Peterson *et al.*, 1996; Church, 2004).

O rácio Na^+/K^+ é utilizado como um indicador de HpoAC. Assim, os animais hiponatrémicos e hipercalémicos com um rácio Na^+/K^+ inferior a 23, são considerados fortemente suspeitos da doença (Rakish & Lourenz, 1984; Neiger & Gunderson, 2003).

No entanto, num estudo recente (Adler, Drobatz & Hess, 2007) concluiu-se que o uso de rácios Na^+/K^+ inferiores a 27, classificava correctamente 95 % dos animais utilizados como “doentes” ou “não doentes”. Apesar de grande utilidade, este rácio quando inferior a 27,

parece não ser um dado fiável para o diagnóstico definitivo quando um dos electrólitos está dentro dos valores de referência. Também não nos podemos esquecer que existem casos raros de HpoAC com valores de Na^+ e K^+ normais que podem invalidar a sua aplicação (Ramsey & Herrtage, 2005).

Pelo acima exposto é importante salientar que a possibilidade do diagnóstico não deve ser excluído em animais que não tenham alterações electrolíticas, uma vez que estas podem ser mascaradas por tratamentos anteriores, nomeadamente fluidoterapia intravenosa (Ramsey & Herrtage, 2005).

A hipoclorémia, como resultado de uma diminuição da reabsorção tubular renal de cloro, é também comum em animais com HpoAC, e é frequente encontrar valores inferiores a 100 mmol/l em animais com diagnóstico confirmado.

Tal como em todas as outras situações que provoquem hipovolémia e hipotensão, os animais com HpoAC primário apresentam azotémia pré-renal, como resultado da hipoperfusão renal e da diminuição da TFG (Lathan & Tyler, 2005). A história clínica e os exames laboratoriais têm de ser conjugados de forma a fazer esta distinção. Na insuficiência renal crónica descompensada, só raramente se associa a hipercalemia ou hiponatremia. Já a insuficiência renal aguda, normalmente associada a alterações electrolíticas, pode ser distinguida de HpoAC agudo por apresentar oligoanúria e uma história clínica súbita. Mais ainda, com uma fluidoterapia adequada as concentrações de ureia e creatinina num cão com HpoAC voltam aos valores normais em 24 horas, enquanto que na insuficiência renal aguda estes podem demorar muito mais a diminuir ou nunca normalizarem (Ramsey & Herrtage, 2005).

No estudo de Peterson *et al.* (1996) foi detectada hipercalemia em 30% dos cães. Os cães com HpoAC severo apresentavam valores mais altos de cálcio (Ca^{2+}) no sangue do que os cães com doença moderada. A causa desta alteração não é clara, mas múltiplos factores podem estar na sua génese, tais como: hemoconcentração, aumento da absorção intestinal do Ca^{2+} , aumento da actividade da glândula paratiroide, diminuição da *clearance* renal e maior mobilização pelos osteócitos.

Recentemente verificou-se que, tanto a hipercalemia total como a hipercalemia ionizada, ocorrem no HpoAC primário. No entanto não parece haver uma associação com a severidade de outras alterações electrolíticas. O aumento do Ca^{2+} é normalmente moderado e clinicamente insignificante, embora em casos muito pontuais possa estar relacionado com sintomatologia clínica (Adamantos & Boag, 2008).

A hipoglicémia em humanos e canídeos com HpoAC está bem documentada. A deficiência em cortisol leva a uma desregulação da neoglicogénese e do metabolismo dos lípidos e consequente diminuição das reservas de glicogénio no fígado (Orth, Kovacs & DeBold,

1992). Estas alterações metabólicas, juntamente com a anorexia típica desta doença, predis põem o animal para uma hipoglicémia moderada a severa (Peterson *et al.*, 1996). É de salientar que, os sinais neurológicos, fraqueza extrema e convulsões, parecem ser raros.

Cerca de 40% dos cães com diagnóstico de HpoAC apresentam hipoalbuminémia, o que poderá estar relacionada com diminuição da absorção intestinal e com hemorragia gastrointestinal (Langlais-Burgess & Mackin, 1995; Peterson *et al.*, 1996; Greco, 2008).

Pode haver também aumentos ligeiros a moderados da actividade das enzimas hepáticas, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase, em cerca de 30% dos cães com HpoAC (Peterson *et al.*, 1996). A causa destes aumentos não é clara, mas o facto de existir um débito cardíaco e uma perfusão sanguínea tecidual baixos, podem ter um papel importante neste aumento. Os animais podem também apresentar valores elevados da actividade da fosfatase alcalina, cujo mecanismo exacto não é bem explicado, mas que pode ser devido a uma possível colestase (Peterson *et al.*, 1996).

3.3.3.3. Urianálise

No que diz respeito à urinálise parece que mais de metade dos animais com HpoAC apresentava uma densidade específica da urina inferior a 1030 (Meeking, 2007). Com efeito, nestes pacientes a densidade específica da urina pode apresentar-se normal ou baixa uma vez que a capacidade de concentração renal está comprometida. Os motivos principais para esta alteração são a perda crónica de Na⁺ conseqüente à deficiência de mineralocorticóides e à diminuição da reabsorção de água nos ductos colectores. Desta forma a azotémia é normalmente acompanhada por urina diluída, o que aumenta o potencial de se fazer um diagnóstico errado de insuficiência renal primária (Church, 2004)

3.3.3.4. Testes endócrinos específicos

3.3.3.4.1. Teste de estimulação de ACTH

O teste de eleição para o diagnóstico de HpoAC é o teste de estimulação da ACTH. Este teste apresenta uma sensibilidade e uma especificidade bastante de cerca de 95% em ambos os casos. Deve ser realizado em todos os animais suspeitos, tanto pela história como pelos exames complementares já atrás referidos (Peterson *et al.*, 1996).

O diagnóstico é confirmado quando a concentração de cortisol após a administração de ACTH sintético (cositrofina) na dose de 125 a 250 µg/animal é inferior a 1 µg/dL (Meeking, 2007) ou a 40 nmol/L (Ramsey & Herrtage, 2005).

No entanto, valores entre 40 a 80 nmol/l acompanhados de alterações laboratoriais clássicas e quadro clínico compatível podem também surgir em animais com HpoAC (Ramsey & Herrtage, 2005). Um valor mínimo de cortisol 2 µg/dL (80 nmol/l) indica função adrenal diminuída. Os pacientes podem ter uma concentração de cortisol reduzida após estimulação de ACTH, devido a uma supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, caso tenham estado a receber tratamento de longa duração com doses altas de glucocorticoides, com excepção da dexametasona, a qual não provoca reacções cruzadas (Ramsey & Herrtage, 2005; Meeking, 2007).

O teste deve ser realizado o mais rápido possível, logo que haja uma suspeita da doença e antes do início de qualquer tipo de medicação empírica (Meeking, 2007). No entanto, caso já esteja a ser administrada prednisolona, prednisona ou hidrocortisona, estas devem ser suspensas cerca de 24 horas antes da realização do mesmo e substituídas por dexametasona (Ramsey & Herrtage, 2005). Nos animais com hipovolémia ou com desidratação evidente, deve realizar-se a fluidoterapia e só posteriormente realizar o teste da ACTH, na medida em que, nestes casos, a absorção estará comprometida se a administração de ACTH for feita por via IM (Peterson *et al.*, 1996).

Recentemente num estudo de Lathan, Moore, Zambon, & Scott-Moncrieff (2008) foi utilizada uma dose baixa de cositrofina (5µg/Kg) para o teste de estimulação de ACTH. Neste estudo os autores concluíram que este teste de estimulação com doses baixas não só permite o diagnóstico de HpoAC, como também permite a realização se necessário de 2 testes de estimulação em dias consecutivos, sem que o resultado do mesmo seja afectado.

3.3.3.4.2 Doseamento de aldosterona

Nos casos em que exista suspeita clínica, mas em que os valores dos electrólitos se encontram normais, pode ser útil o doseamento da concentração da aldosterona após a estimulação com ACTH, pois irá permitir a distinção entre HpoAC primário, que apresenta concentrações de cortisol e aldosterona baixos antes e depois da estimulação, e o HpoAC secundário, que apresenta concentrações normais de aldosterona. Este doseamento também é útil em casos com concentrações de cortisol pós-ACTH entre os 40 e os 80 nmol/l (Dunn & Herrtage, 1998; Willard, Refsal & Thacker, 1987; Church, 2004).

3.3.3.4.3. Concentração endógena de ACTH

Após o diagnóstico definitivo, a determinação da concentração de ACTH no plasma é muito útil para a diferenciação entre HpoAC primário e HpoAC secundário, particularmente em cães com concentrações de electrólitos normais (Peterson, 1996; Feldman & Nelson, 2003; Greco, 2008). Com efeito, as concentrações de ACTH são altas, superiores a 200 pmol/l, nos cães com HpoAC primário, enquanto que no secundário estas concentrações são baixas, inferiores a 5pmol/l.

3.3.3.4.4. Teste de estimulação com CRH

Para diferenciar o HpoAC primário do secundário pode também ser realizado um teste de estimulação com CRH. No primeiro caso existe um aumento ainda maior da ACTH e no segundo caso não existe qualquer tipo de aumento. Na medida em que as concentrações de ACTH endógeno são também rapidamente suprimidas por qualquer glucocorticóide exógeno, urge referir que o animal não deve estar a receber este tipo de medicação quando se deseja realizar o teste (Feldman & Nelson, 2003, Church, 2004).

3.3.3.4.5. Concentração do cortisol

A utilização dos valores de concentração de cortisol basal no soro ou no plasma no diagnóstico do HpoAC é controverso. Num estudo recente (Lennon et al., 2007) concluiu-se que os animais têm uma probabilidade muito baixa de terem HpoAC caso apresentem valores de cortisol basal normais ou superiores ao normal. No entanto, para valores de cortisol inferiores a 2 µg/dL pouca ou nenhuma informação respeitante à glandula adrenal pode ser obtida e será sempre necessária a realização do teste de estimulação da ACTH.

3.3.3.4.6. Rácio concentração basal de cortisol e concentração endógena de ACTH

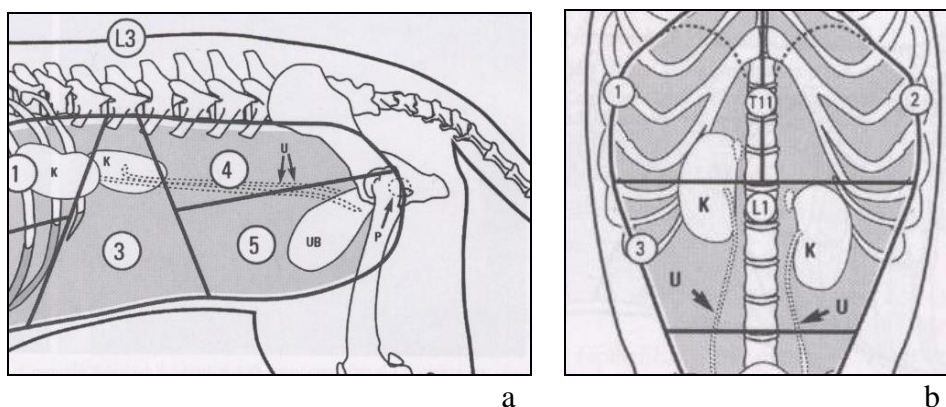
O rácio entre a concentração basal de cortisol e a concentração endógena de ACTH é um método adicional de diagnóstico do HpoAC primário, sendo o que o intervalo de referência em cães saudáveis é de 1,1 a 26 (Gaydos & Declue, 2008). Os cães com HpoAC primário devem possuir concentrações plasmáticas de cortisol baixas e de ACTH elevadas, originando um resultado baixo deste teste. Num estudo realizado por Javadi *et al.* (2006) envolvendo 22 cães com HpoAC primário, os resultados deste rácio variaram de 0,03 a 0,17, valores

consideravelmente inferiores aos de referência. A vantagem deste teste é que permite realizar o diagnóstico de HpoAC primário apenas com uma colheita de sangue. No entanto, uma vez que a concentração endógena de ACTH será baixa em cães com HpoAC secundário, não permite a diferenciação entre estes e animais saudáveis.

3.3.3.5. Exames Imagiológicos

Em condições normais, as glândulas não são visualizáveis radiograficamente, e estão localizadas nas zonas laterais 1 e 3 segundo Love & Berry, 2002 (fig.14a) e nas zonas ventrodorsais 1 e 2 segundo Love & Berry (fig.14b). A imagiologia ecográfica é, por excelência, o método mais adequado à visualização das glândulas adrenais, independentemente do seu estado morfológico. A glândula adrenal esquerda apresenta uma forma de amendoim e posiciona-se lateralmente em relação à artéria aorta, entre as artérias mesentérica cranial e renal, e craniomedialmente em relação ao rim esquerdo. A glândula adrenal direita apresenta uma forma de vírgula, com uma marcada angulação no seu ponto médio. Posiciona-se entre a veia cava caudal e a porção craniomedial do rim direito. (Nyland *et al.*, 2002).

Figura 14. Localização radiográfica das glândulas adrenais em posição laterolateral (a) e ventrodorsal (b). (Love & Berry,2002)



As glândulas adrenais são usualmente hipocóicas, mas ocasionalmente a medula pode apresentar-se hipercóica. A visualização das glândulas pode ser afectada pela obesidade ou ainda pela presença de gás gastrointestinal (Kealy & McAllister, 2004).

O diâmetro máximo da glândula adrenal tem sido considerado o indicador mais fiável do seu tamanho (Nyland *et al.*, 2002). Barthez, Nyland e Feldman realizaram em 1995 um estudo

ecográfico da glândula adrenal no cão, estabelecendo um limite máximo de 7,4 mm de diâmetro para glândulas normais. Devido às dificuldades que surgem no procedimento, alguns autores sugerem, na medida do possível, a medição da adrenal quer no plano dorsal quer no plano sagital, de forma a obter uma medição com maior fiabilidade (Love & Berry, 2002 Nyland *et al.*, 2002).

É de salientar que os exames de imagem mais úteis nos animais suspeitos da doença, são a radiografia torácica e a ecografia abdominal por poderem dar indicações ao veterinário que o encaminhem para o diagnóstico de HpoAC.

Num estudo realizado por Melian, Stephanacci, Peterson e Kintzer (1999) concluiu-se que a radiografia torácica de um animal com HpoAC, apresenta as seguintes características (figura 15): diminuição do tamanho da silhueta cardíaca, diminuição da vasculatura pulmonar e diminuição do diâmetro da veia cava. Na radiografia abdominal pode observar-se uma diminuição do tamanho hepático (Lathan & Tyler, 2005; Mooney, 2007). Embora estas alterações radiográficas estejam frequentemente presentes nestes doentes, não são mais do que um reflexo da hipovolémia existente (Melian *et al.*, 1999). Adicionalmente, o megaesófago pode também estar presente, motivo pelo qual o HpoAC deve ser sempre incluído nos diagnósticos diferenciais desta alteração radiográfica (Church, 2004).

Figura 15. Raio X Latero-Lateral de um cão com hipoadrenocorticismismo em que é evidente uma microcardia e diminuição do tamanho dos vasos (imagem retirada de [dvmisight-veterinary radiology image library](http://dvmisight-veterinary-radiology-image-library), 2007).



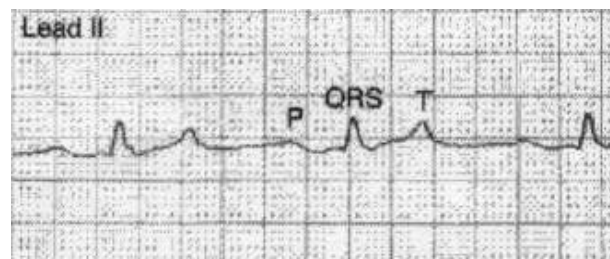
No que diz respeito à ecografia, a atrofia das adrenais, normalmente presente nestes animais, pode ser medida ecograficamente, embora esta medição seja muito dependente da qualidade do equipamento usado e da experiência do clínico que realiza o exame (Mooney 2007). Num dos poucos estudos realizados sobre este tema (Hoerauf & Reuch, 1999) os autores descrevem uma diminuição do tamanho das glândulas, espessura (AE 2,2-3 mm e AD 2,2-4 mm) e

comprimento (AE 10-19,7 mm e AD 9,5-18,8 mm) em 6 cães com HpoAC em comparação com cães normais (Graham, 2008; Nyland *et al.*, 2002). No entanto, o limite inferior do tamanho da adrenal não foi ainda estabelecido, e estudos adicionais num maior número de cães são necessários para confirmar estes valores (Nyland *et al.*, 2002).

3.3.3.6. Exames electrocardiográficos

A eletrocardiografia pode ser útil, uma vez que animais com hipercalemia tendem a apresentar alterações específicas no traçado eletrocardiográfico, tais como: aumento da amplitude da onda T, redução da amplitude da onda P, encurtamento do intervalo QT, prolongamento do intervalo PR, *standstill* atrial, bradicardia e complexos sinoventriculares (Figura 16) (Lathan & Tyler, 2005; Meeking, 2007).

Figura 16. Traçado eletrocardiográfico de um paciente com HpoAC com uma concentração de K^+ de 8 mEq/L. Alargamento de QRS, amplitude de R diminuída e aplanamento de P. O cão apresentava-se hipovolémico e a frequência cardíaca era de 120 btm/min (Lathan & Tyler, 2005)



As alterações eletrocardiográficas variam com a magnitude da hipercalemia e são agravadas pela hiponatremia, pela hipocalcemia e pela acidose. O aumento da amplitude da onda T e a bradicardia começam a surgir em situações de hipercalemia moderada, quando a concentração de K^+ se encontra entre 5,6 e 6,5 mEq/L. Estas alterações podem desaparecer ou resolver-se à medida que a concentração do K^+ aumenta (hipercalémia severa), uma vez que, as alterações da condução intraventricular mascaram as alterações da onda T e a hipóxia aumenta a frequência cardíaca. À medida que a concentração de K^+ se eleva podemos identificar um bloqueio de primeiro grau, uma diminuição de amplitude da onda P, alargamento do complexo QRS e diminuição de tamanho da onda R, podendo mesmo estar ausente (atrial *standstill* ou ritmo idioventricular), situação extrema que coloca em risco a vida do animal (Lathan & Tyler, 2005; Smith, Schrope & Samark, 2001)

Qualquer paciente que se apresente com sinais clínicos que possam estar relacionados com uma crise de HpoAC, tais como choque ou colapso agudo, deve realizar um eletrocardiograma (ECG) de forma a serem detectadas e prontamente tratadas, as alterações eléctricas cardíacas, relacionadas com o aumento da concentração de K^+ , uma vez que estas alterações comprometem a vida do animal (Meeking 2007).

Apesar da importância do reconhecimento destas alterações em termos de tratamento, em termos de diagnóstico, estas não são específicas de HpoAC, acontecendo em qualquer situação que provoque hipercalémia, pelo que não podem ser consideradas particularmente sugestivas de função adrenal reduzida.

3.4. Diagnósticos Diferenciais

A apresentação clínica do HpoAC permite-nos elaborar uma longa lista de diagnósticos diferenciais (quadro 4) e, por este motivo, podemos facilmente compreender porque é que muitos autores denominam o HpoAC como “*The great pretender*”.

Quadro 4. Afecções que se podem assemelhar ao hipoadrenocorticismismo canino em pelo menos dois sinais clínicos principais (Ramsey & Herrtage, 2005).

| Orgão/sistema corporal | Exemplos | Sinais/Sintomas |
|--------------------------|-------------------------------------|---|
| Rim | IR descompensada | Desidratação PU/PD Vómito Anorexia |
| Pâncreas exócrino | Pancreatite aguda | Dor abdominal Desidratação Anorexia Vómito Diarreia |
| Sistema gastrointestinal | Enterite infecciosa | Anorexia Vómito Diarreia hemorrágica |
| Sistema hepatobiliar | Hepatite (tóxica / inflamatória) | Vómito Diarreia |
| Sistema neuromuscular | Miastenia gravis | Fraqueza Regurgitação e vómito |
| Sistema endócrino | Hipotiroidismo | Fraqueza Letargia |
| Sistema hematopoiético | Anemia | Membranas mucosas pálidas Colapso |
| Doença sistémica | Neoplasia (ex. linfoma) | Vários |

Inicialmente a distinção entre estes diagnósticos diferenciais pode parecer difícil. No entanto, se elaborarmos um bom plano de diagnóstico, se fizermos uma interpretação e conjugação correcta de todos os exames auxiliares e paralelamente tivermos um resultado favorável e rápido à abordagem terapêutica inicial, chegamos ao diagnóstico definitivo de HpoAC mais facilmente do que possa parecer.

Os diagnósticos incorrectos de insuficiência renal aguda e insuficiência renal crónica descompensada, são aqueles que induzem mais frequentemente ao incorrecto diagnóstico de HpoAC. O quadro 5 sumariza as diferenças entre HpoAC e IR aguda e IR crónica.

Quadro 5. Sumário das diferenças entre HpoAC e IR aguda e IR crónica (Ramsey & Herrtage, 2005).

| Teste | IR Aguda | IR Crónica | HpoAC |
|---------------------------------|--------------|--------------|--------------------|
| <i>História e Exame clínico</i> | | | |
| Perda peso | Não | Sim | Sim |
| PU/PD | Fases finais | Sim (severa) | Incomum |
| Produção de urina | Diminuída | Excessiva | Normal / ligeiro ↑ |
| Glossite urémica | Incomum | Comum | Nunca referida |
| FC normal | Taquicardia | Taquicardia | Bradycardia |
| Membrana mucosas pálidas | Não | Provável | Provável |
| <i>Patologia Clínica</i> | | | |
| Densidade específica da urina | <1030 | 1008-1020 | Variável (< 1030) |
| Hipercalemia | Possível | ↓ ou Normal | Muito comum |
| Hiponatremia | Possível | Não | Muito comum |
| Azotemia | Sim | Sim | Sim |
| Ureia > 40mmol/l | Raro | Comum | Ocasional |
| Aumento creatinina | Sim | Sim | Sim |
| Aumento cálcio | Raro | Raro | Cerca de 30% |
| Aumento fosfato | Após 4 dias | Comum | Cerca de 30% |
| Leucograma de stress | Sim | Sim | Não |
| Anemia | Não | Sim | Sim |

3.5. Terapêutica médica

No que diz respeito à terapêutica médica, ela é por vezes iniciada antes de um diagnóstico definitivo. Com efeito, alguns dos animais com HpoAC são potencialmente pacientes críticos em risco de vida e a confirmação do diagnóstico através do teste de estimulação de ACTH é demorada. De uma forma geral a maioria destes doentes necessita pelo menos de fluidoterapia

e administração de terapêutica de substituição com glucocorticóides e/ou mineralocorticoides (Church, 2004).

3.5.1. Terapêutica medicamentosa

3.5.1.1. Terapêutica de urgência

O HpoAC agudo é uma das poucas emergências endócrinas bem reconhecidas em medicina veterinária. No caso dos animais se apresentarem em choque hipovolémico, é necessário repor o volume intravascular, normalizar a perfusão, corrigir as alterações electrolíticas, a hipoglicémia e repor os níveis de corticóides circulantes (Schaer, 2001, Meeking, 2007).

3.5.1.1.1. Correção da hipovolémia

A reposição rápida e eficaz do volume sanguíneo através da administração de fluidos IV é o componente mais importante do tratamento do HpoAC agudo. O soro fisiológico (NaCl 0,9%) é normalmente a primeira escolha, na medida em a reposição do Na⁺ presente vai evitar as complicações neurológicas relacionadas com a hiponatrémia e o soro fisiológico não tem K⁺ na sua composição (Mooney, 2007).

Na ausência de doença cardíaca ou insuficiência renal aguda é recomendado administrar um quarto a um terço da dose de substituição de fluidos recomendada para pacientes em choque (20 a 30 mL/kg) sob a forma de *bolus* IV durante cerca de 10 minutos. O estado de perfusão do animal deve ser continuamente avaliado, monitorizando o estado mental, a frequência cardíaca., o tempo de repleção capilar, a pressão sanguínea, a concentração de lactato no sangue, o *output* de urina e a pressão venosa central. Nova administração de *bolus* de soro fisiológico IV, na dose acima referida, pode ser repetida até estabilização do paciente, o que acontece normalmente ao final de 30 minutos (Boysen, 2008). Posteriormente deve administrar-se uma dose de manutenção de cerca de 5 mL/Kg/hora (Smith *et al.*, 2001; Meeking, 2007). A monitorização da resposta a esta terapêutica deve ser feita através da medição da pressão venosa central e medição do volume de produção de urina (Koistra, 2007).

3.5.1.1.2. Correção das alterações eletrocardiográficas

Uma vez reconhecida eletrocardiograficamente, uma situação de cardiotoxicidade provocada pela hipercalemia, o que ocorre normalmente quando a concentração de K^+ se eleva acima dos 7 mEq/L, a decisão de instituir tratamento de urgência para a hipercalemia deve ser baseada na severidade das alterações observadas no ECG e não no valor da concentração deste ião (Meeking, 2007).

A hipercalemia moderada poderá ser tratada através da administração de fluidos de forma a diluir o K^+ no sangue e da administração de insulina e de dextrose. A insulina, na dose de 0,25 U/kg estimula a entrada do K^+ para dentro das células, iniciando-se este efeito cerca de 15 minutos depois da sua administração e prolongando-se durante 6 horas. Paralelamente a dextrose deve ser administrada na dose de 2 g por unidade de insulina (25% num *bolus* inicial e 75% em infusão contínua durante pelo menos 6 horas) de forma a contrariar os efeitos hipoglicemiantes da insulina (Meeking, 2007).

Quando existe toxicidade severa associada à hipercalemia, para além do tratamento atrás descrito, deverá ser associada a administração de gluconato de cálcio a 10% (0,5 a 1,5 mL/Kg durante 2 horas IV). O gluconato de cálcio irá contrariar temporariamente (cerca de 30 a 60 minutos) os efeitos da hipercalemia no tecido de condução cardíaca, funcionando assim como um cardioprotector, não tendo, no entanto, nenhum efeito nos níveis de K^+ . Também aqui uma boa monitorização é necessária, uma vez que um excesso de cálcio também pode provocar alterações cardíacas severas (Smith *et al.*, 2001; Meeking, 2007).

3.5.1.1.3. Correção do desequilíbrio electrolítico

A administração de corticóides é o passo seguinte na correção da hipovolémia e das alterações electrolíticas que põem em risco a vida do animal (Meeking, 2007).

Apesar da fluidoterapia por si produzir uma melhoria significativa ao nível dos valores da concentração do Na^+ , do K^+ e na correção da acidose, esta deve ser complementada por administração parenteral de um ou vários compostos com actividade glucocorticóide e mineralocorticóide (quadro 6) (Herrtage, 2005; Mooney, 2007).

Quadro 6. Propriedades relativas em relação ao cortisol dos glucocorticoides e mineralocorticoides. (Herrtage, 2005; Cohn, 2005).

| Composto | Actividade glucocorticoide | Actividade mineralocorticoide |
|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Glucocorticoides</i> | | |
| Cortisol | 1 | 1 |
| Succinato sódio de hidrocortisona | 1 | 1 |
| Prednisona ou prednisolona | 5 | 0,8 |
| Dexametasona | 37 | negligenciável |
| Betametasona | 40 | negligenciável |
| <i>Mineralocorticoides</i> | | |
| Aldosterona | 0 | 500 |
| Pivalato de desoxicortisona | Negligenciável | 50 |
| Acetato de Fludrocortisona | 10-20 | 125 |

O succinato de sódio de hidrocortisona (SSH) é o único composto parenteral com ambas as actividades. Este composto tem actividade glucocorticóide (25% da potência da prednisolona/prednisona) e mineralocorticoide (menos de 1% da potência da fludrocortisona) equipotentes. Nas doses recomendadas é capaz de suprir com sucesso as necessidades de mineralocorticóides e de glucocorticóides de forma a controlar as alterações clínicas destes pacientes. O SSH deve ser administrado na dose de 0,5 mg/Kg em infusão contínua ou em *bolus* de 5-20 mg/kg cada 6 horas, até à normalização dos sinais digestivos. A partir deste momento, a suplementação de esteróides é realizada por via oral (Church, 2004). Outra característica deste composto é que tem um tempo de semi-vida curto, o que é uma vantagem caso ainda não tenha sido realizado o teste de estimulação de ACTH (Mooney, 2007).

Dada a indisponibilidade do SSH no nosso país, a dexametasona é o glucocorticóide de eleição, uma vez que não apresenta reacções cruzadas com o cortisol endógeno e pelo facto de actuar rapidamente (Hacket, 1999). A administração é feita na dose inicial de 0,5-4,0 mg/Kg num *bolus* IV, com uma repetição de 2 a 6 horas (Mooney, 2007). Um outro protocolo terapêutico consiste na administração da dexametasona num *bolus* de 0,1-2,0 mg/kg, com posterior administração de 0,05-0,1 mg/kg em infusão contínua durante 12 horas (Church, 2004). Outra opção terapêutica poderá ser a combinação do succinato de sódio de prednisolona (SSP) com a dexametasona, num *bolus* inicial de 0,05-0,1 mg/kg/IV de SSP seguido de 0,05-0,1 mg/kg de dexametasona em infusão contínua durante 12 horas (Church 2004).

No tratamento do HpoAC poderá ser também necessário realizar antibioterapia e/ou uma transfusão sanguínea, devido ao facto de no quadro clínico poder existir perda de sangue e

destruição da mucosa intestinal e por conseguinte ter origem uma anemia significativa, hipoproteinémia e sépsis bacteriana (Hacket, 1999).

3.5.1.2. Manutenção

Após estabilização do paciente é necessário iniciar uma terapêutica de substituição a longo prazo quer com glucocorticóides, quer com mineralocorticóides (quadro 6).

Os compostos mais utilizados em Portugal são o acetato de fludrocortisona considerado um mineralocorticóide semi-selectivo, e a prednisona/prednisolona ou acetato de cortisona que são considerados glucocorticóides semi-selectivos.

3.5.1.2.1. Acetato de fludrocortisona

O acetato de fludrocortisona é um esteróide adrenocortical com actividade mineralocorticóide (125 vezes a actividade do cortisol endógeno) e também glucocorticóide (10 vezes a actividade do cortisol endógeno). Devido às suas características, em 50% dos casos de HpoAC, os glucocorticóides podem ser administrados descontinuadamente ao fim de 1 a 2 meses (Church, 2004).

Este fármaco é administrado na dose de 0,01 a 0,022 mg/kg/BID (Kintzer & Nelson, 1997; Feldman & Nelson, 2003; Church, 2004; Lathan & Tyler, 2005; Greco, 2007) que deve ser ajustada gradualmente (0,05-0,1 mg/dia) até que se chegue a uma dose ideal para o animal (Lathan & Tyler, 2005). A dose ideal será aquela na qual o ionograma do animal apresenta valores normais. As reavaliações devem ser realizadas semanalmente até à estabilização do paciente e, posteriormente 2 a 3 vezes ao ano.

Em alguns cães a quantidade de fludrocortisona que mantém as concentrações de Na⁺ e K⁺ pode provocar sinais clínicos de excesso de glucocorticoides, tais como polidipsia e poliúria. Nestes casos, deverá ser considerada a administração de pivalato de desoxicortisona (DOCP) em associação com um glucocorticoide oral. Esta alteração na terapêutica deve ser realizada gradualmente, diminuindo a dose de fludrocortisona durante 4 a 5 dias e em seguida iniciando a administração de DOCP (Feldman & Nelson, 2003; Gaydos, 2008).

3.5.1.2.2. Prednisona/prednisolona e acetato de cortisona

A dose destes farmacos é individualizada de acordo com a severidade da doença, da resposta obtida e da administração concomitante de outros glucocorticóides e mineralocorticóides.

A prednisona e a prednisolona são esteróides sintéticos com actividade glucocorticóide moderada e são administrados a pacientes com HpoAC, por via oral, na dose de 0,2 a 1,0 mg/kg/SID (Church, 2004; Koistra, 2007; Gaydos, 2008)

O acetado de cortisona é também um esteróide sintético que, uma vez absorvido é rapidamente transformado em cortisol, razão pela qual permite alcançar uma resolução completa de qualquer carência em glucocorticóides. No que diz respeito à sua actividade mineralocorticóide, esta é também superior à da prednisona/prednisolona, mas com a grande vantagem de ter um tempo de semi-vida curto e a sua administração ter menores probabilidades de causar os efeitos secundários típicos (Church, 2004).

O ajuste da dose destes glucocorticóides, deverá ser baseada no desenvolvimento, ou não, de sintomatologia clínica associada à hipercortisolémia (PU/PD e polifagia). Uma contagem diferencial de leucócitos pode também ser útil para avaliar a dose administrada, não devendo os pacientes apresentar nem linfocitose nem eosinofilia (Church, 2004; Lathan & Tyler, 2005). De salientar que a dose de manutenção poderá ter que ser aumentada, normalmente para o dobro, em todas as situações passíveis de causar stress a estes doentes, tais como tosquia, visitas ao veterinário, cirurgias e outras (Koistra, 2007).

3.5.1.2.3. Pivalato de desoxicortisona (DOCP)

Embora não disponível em Portugal está também descrito o uso de DOCP, um mineralocorticóide injectável selectivo de longa acção. O DOCP apresenta pouca ou mesmo nenhuma actividade glucocorticóide, o que faz com que seja obrigatória a suplementação com glucocorticóides (Church 2004, Lathan & Tyler, 2005).

A dose inicial é de 2,2 mg/kg cada 25 dias, administrada IM ou SC em pacientes bem hidratados (Schaer, 2001; Church, 2004; Reusch, 2005; Greco, 2007). Os níveis de electrólitos devem ser reavaliados aos 14, 21 e 28 dias após a primeira administração de DOCP e posteriormente conforme seja necessário para determinar a duração da acção e a eficácia desta terapêutica (Kintzer & Nelson, 1997, Gaydos, 2008). O reajuste da dose deverá ser realizado do seguinte modo: se os valores de Na⁺ se encontrarem baixos e o valores de K⁺ elevados deve aumentar-se a dose de DOCP em 5 a 10%; se os valores K⁺ estão baixos e os valores de Na⁺ altos a dose deve ser diminuída; se os valores de K⁺ estão elevados ou os valores de Na⁺ baixos, devemos diminuir em um dia, o intervalo de administração (Lathan & Tyler, 2005; Gaydos, 2008).

Após a estabilização inicial, a frequência da administração pode ser diminuída lentamente para 26 a 30 dias (Lathan & Tyler, 2005). Num estudo retrospectivo realizado num universo

de 205 cães (Peterson *et al.*, 1996) é sugerido que doses entre 1,0 a 1,7 mg/kg IM cada 25 dias são efectivas no tratamento da maioria dos pacientes com HpoAC. No entanto, segundo Feldman & Nelson (2003) não se deve diminuir a dose para além destes valores pois poderá precipitar um episódio de HpoAC agudo.

3.5.2. Terapêutica dietética

Os animais com HpoAC têm um deficiente controlo do Na⁺ e de água razão pela qual não devem ser alimentados com dietas em que exista restrição de sal. Pode mesmo ser útil adicionar uma pequena quantidade, 0,1 g/kg/dia, do mesmo à dieta (Lathan & Tyler, 2005).

Em alguns casos, poderá eventualmente provocar vômito logo após a refeição, situação que poderá ser resolvida se o adicionarmos, em alternativa, à água da bebida. Apesar de ser possível tratar o animal sem este suplemento, o sal tem a vantagem de permitir ajustar as doses da medicação tendo em conta os resultados obtidos no ionograma. Com efeito, a hiponatremia moderada pode ser corrigida adicionando sal à dieta sem a necessidade de aumentar a dose da fludrocortisona, uma vez que doses muito altas desta medicação podem levar a situações indesejáveis de hipocalémia (Koistra, 2007).

3.6. Prognóstico

Após o animal recuperar da crise inicial e de a terapêutica de manutenção se estabilizar, o prognóstico para estes pacientes é bom, uma vez que apresentam uma qualidade e um tempo médio de vida normais. É ainda de salientar que estes animais apresentam um risco aumentado de desenvolver outras doenças endócrinas (síndrome de Schmidt), tais como *diabetes mellitus*, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo. Apesar de tudo, a maior percentagem destes pacientes morre devido a outras doenças que não HpoAC (Lathan & Tyler, 2005).

3.6.1. Complicações

As complicações descritas em animais com HpoAC agudo são fundamentalmente a IR aguda que resulta da isquémia renal prolongada devido à hipotensão, à hipovolémia e à função deficiente do miocárdio e, menos frequentemente, as alterações neurológicas (Meeking, 2007).

As alterações neurológicas ou mielinólise (desmielinização, simétrica e não inflamatória, das regiões pontínicas centrais) estão descritas em humanos e são o resultado de uma correcção

demasiado rápida da hiponatremia crónica, uma vez que não é dado ao cérebro tempo suficiente para se reajustar, resultando num desequilíbrio electrolítico do líquido extracelular que rodeia as células do sistema nervoso central. Como factores de risco para a ocorrência desta situação podemos referir a hipocalémia, a doença hepática e a má condição corporal. A mielinólise é uma complicação rara e grave. No entanto, a recuperação completa da função neurológica nestes pacientes é possível (Brady, Vite & Drobatz, 1999)

Com efeito, na hiponatremia crónica ocorre uma translocação adaptativa de líquido extracelular no cérebro, de forma a prevenir o edema cerebral. As células do cérebro sintetizam bombas nas membranas para retirar cationes e solutos orgânicos, de tal forma que o Na^+ , o K^+ , o Cl^- e outros solutos, como a glutamina, glutamato, mioinositol, saiem rapidamente das células. Devido a este mecanismo de adaptação, o equilíbrio do gradiente osmótico entre o líquido extracelular e o líquido intracelular é restaurado e mantido em 2 ou 3 dias. No entanto, o cérebro requer até cerca de uma semana para reverter estas alterações adaptativas (Soupart & Decaux, 1996; MacMillan, 2003). Por esse motivo, após a rápida correcção dos valores do Na^+ , as células ficam em risco de stress osmótico à medida que o plasma fica hipertónico em relação ao líquido extracelular, o que resulta em desidratação cerebral, edema intramielínico, quebra da barreira hemato-encefálica e degeneração oligodendrítica (Brady *et al.*, 1999).

Os sinais neurológicos apresentados são sonolência, depressão, fraqueza, ataxia, tetraparesia, diminuição da propriocepção e hipermetria (McCabe, Feldman, Lynn & Kass, 1995; Meeking 2007). Esta complicação tem maior probabilidade de ocorrer em animais em mau estado nutricional. Esta condição está provavelmente pouco documentada pois na maioria das vezes estes sintomas podem confundir-se com as alterações atribuídas ao HpoAC (Brady *et al.*, 1999; Meeking, 2007).

Segundo Brady *et al.* (1999), a forma de prevenir esta complicação consiste em monitorizar a concentração de Na^+ , a qual não deverá sofrer um aumento superior a 25 mEq/L nas primeiras 48 horas.

O uso de mineralocorticóides no tratamento do HpoAC agudo pode também predispor a esta situação. Segundo Meeking (2007) o tratamento pode, na maioria dos casos, ser conseguido com sucesso apenas recorrendo ao uso de fluidoterapia e de glucocorticóides, iniciando-se apenas os mineralocorticóides após estabilização inicial do paciente.

3.6.2. Informação a transmitir ao proprietário

Apesar do prognóstico favorável, os proprietários devem ser informados que estes doentes necessitam de medicação para a vida, sendo imperativo que compreendam que esta deverá seguir o protocolo aconselhado pelo clínico, sem esquecimentos, nem interrupções, sob o risco de se poder desencadear nova crise aguda da doença. Paralelamente, é também muito importante informar os proprietários que são necessários controlos médicos e laboratoriais periódicos de forma a proceder aos necessários ajustes da dose da medicação.

Outro ponto que é importante salientar ao proprietário, é que, uma vez que estes animais não têm reservas adrenocorticais, ele deverá ser capaz de antecipar e reconhecer possíveis situações de stress para o seu animal, tais como febre, procedimentos cirúrgicos, acidentes, gastroenterite e qualquer mudança na rotina do animal. Nestas situações, o proprietário deve ser instruído de forma a aumentar a dose dos glucocorticóides administrados, normalmente nestas situações para o dobro da dose basal de manutenção (Koistra, 2007).

Uma vez o quadro clínico e a medicação completamente estabilizados, o animal deverá fazer consultas de seguimento duas vezes por ano (Koistra, 2007).

Por fim, embora o tratamento de manutenção possa ser considerado caro, é importante informar os proprietários que é mais dispendioso o controlo de uma crise aguda de HpoAC do que a terapêutica de manutenção.

**II – Estudio retrospectivo de
10 casos de hipoadrenocorticismo
canino (2005-2007)**

1.1. Introdução

O HpoAC é uma doença endócrina, pouco comum em cães, que resulta de uma produção insuficiente de mineralocorticóides e de glucocorticóides pela glândula adrenal. A destruição do córtex da adrenal caracteriza o HpoAC primário ou DA e é a causa mais comum da doença. Esta situação pode ter várias causas, entre as quais uma destruição auto-imune ou idiopática parecem prevalecer.

Sendo o HpoAC primário uma doença sistémica de evolução crónica e implicações variadas ao nível dos diferentes órgãos, apresenta uma grande variabilidade clínica. Esta variabilidade clínica torna por vezes o seu diagnóstico difícil uma vez que pode ser confundida com outras doenças, tais como a insuficiência renal e as gastroenterites crónicas, entre outras. O diagnóstico deve ser conseguido o mais rapidamente possível, uma vez que iniciando uma correcta terapêutica de substituição nestes animais, a doença tem uma progressão favorável.

O estudo teve como objectivo avaliar os sinais clínicos, físicos e laboratoriais de 10 casos de HpoAC primário, ocorrido durante um período de 2 anos.

1.2. Material e métodos

Foram seleccionados animais com diagnóstico de HpoAC primário, o qual foi confirmado pelo teste de estimulação de ACTH, a partir de fichas clínicas de Centros Veterinários da área de Lisboa. Nestes canídeos foi feita uma revisão da história clínica, do exame clínico e uma avaliação laboratorial, hematócrito, hemoglobina, contagem de leucócitos, volume corpuscular médio (VCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), ionograma, perfil bioquímico renal e pH sanguíneo. Foi determinado por cálculo o rácio Na^+/K^+ .

O teste de estimulação de ACTH foi realizado, tal como está descrito no quadro 7. Consideraram-se positivos todos os testes em que concentração de cortisol pós-administração de ACTH foi inferior a 1 $\mu\text{g}/\text{dL}$.

Após a recolha retrospectiva de todos os dados para cada um dos casos incluídos neste estudo, procedeu-se à análise de dados com métodos de estatística descritiva (média, erro padrão da média, frequência absoluta e frequência relativa), utilizando o programa Microsoft®EXCEL para WINDOWS versão XP Student (Microsoft Portugal, Lda).

Quadro 7. Protocolo de realização do teste de ACTH segundo Ramsey & Herrtage (2005).

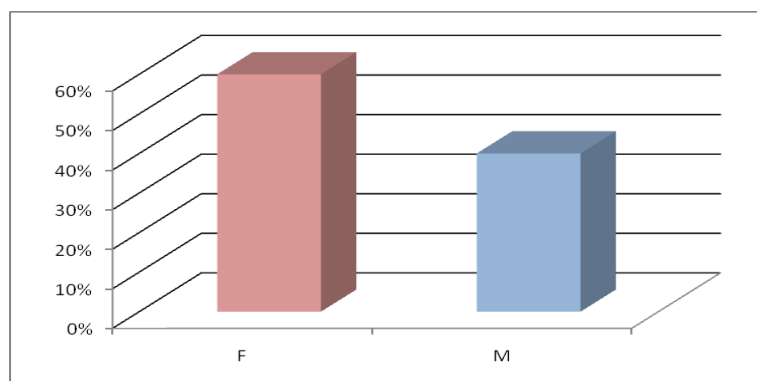
- 1) Colheita de 2ml de sangue para um tubo simples;
- 2) Administração endovenosa (preferencialmente) ou intramuscular (doloroso) de ACTH sintética. Dose 250 µg em cães com mais de 5 Kg ou 125 µg em cães com menos de 5 kg.
- 3) Colheita de mais 2 ml de sangue 30-90 minutos depois (administração EV) ou 1 ou 2 horas depois (administração IM).
- 4) O soro ou plasma devem ser separados antes de enviados para laboratório

1.3. Resultados

1.3.1. Caracterização da amostra

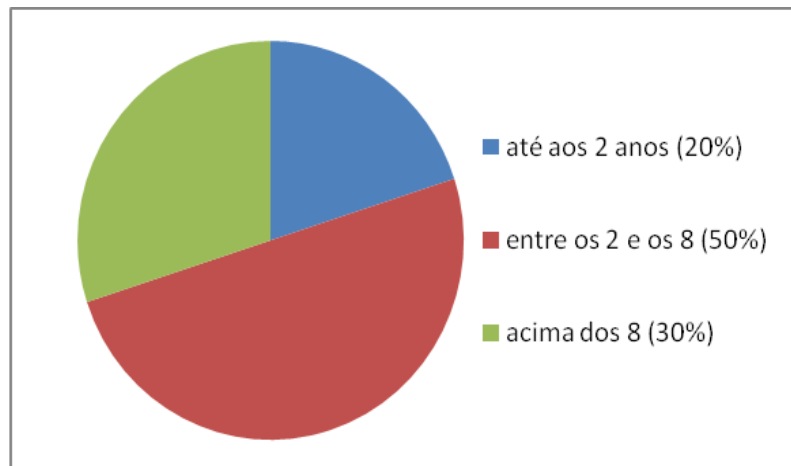
Nos 10 canídeos incluídos no estudo, 40% (4) corresponderam ao sexo masculino, enquanto que os restantes 60% (6) pertenceram ao sexo feminino (gráfico 1).

Gráfico 1 Identificação da amostra relativamente ao sexo, utilizando a frequência relativa.



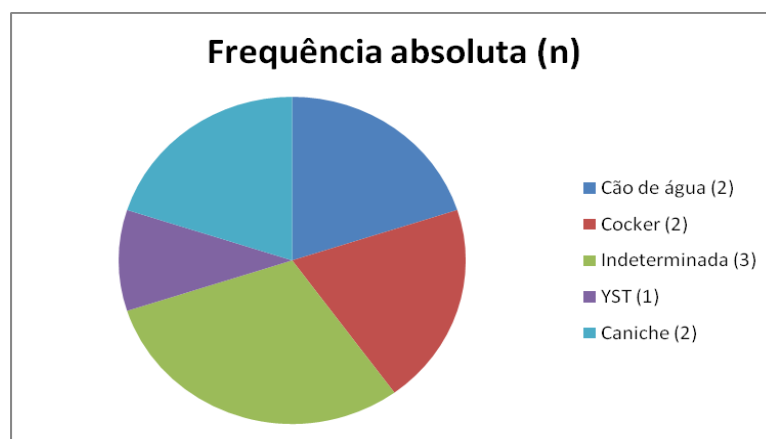
As idades dos animais avaliados no estudo, estavam compreendidas entre os 6 meses e os 12 anos e 50% dos animais apresentavam idades compreendidas entre os 2 e os 8 anos (gráfico 2), sendo a média de idades correspondente a 6,51anos.

Gráfico 2 Distribuição da população em estudo tendo em conta a idade e correspondente frequência relativa (%).



Os animais de raça indeterminada apareceram em maior número (3/10), seguindo-se os cães das raças Cocker (2/10), Cão de Água (2/10), Caniche (2/10) e Yorkshire Terrier (1/10) (Gráfico 3).

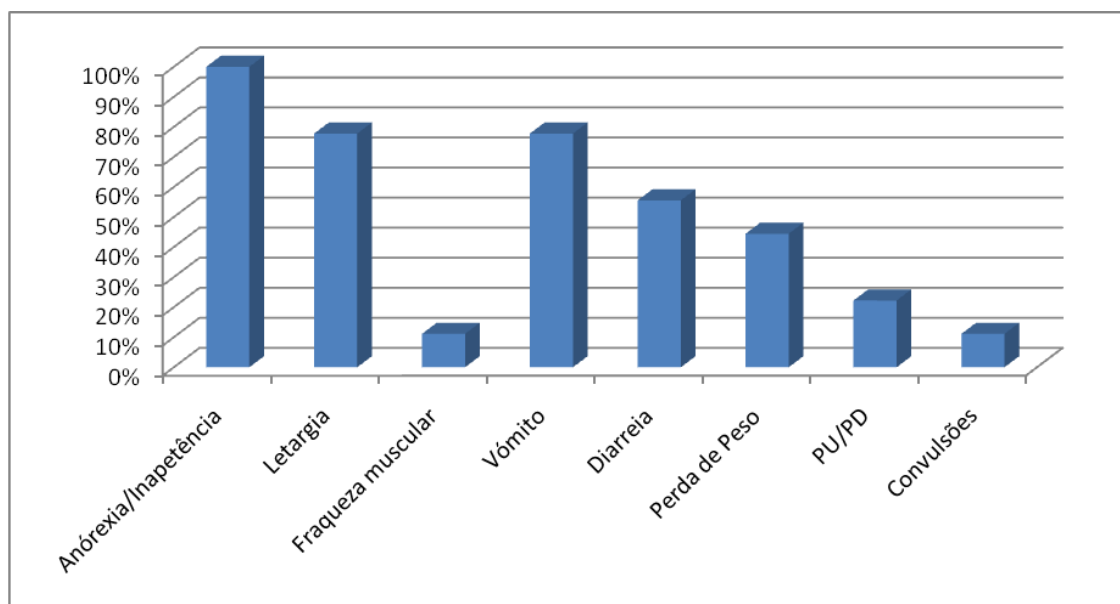
Gráfico 3 Distribuição da população em estudo tendo em conta a raça e correspondente frequência absoluta.



1.3.2. História e exame físico

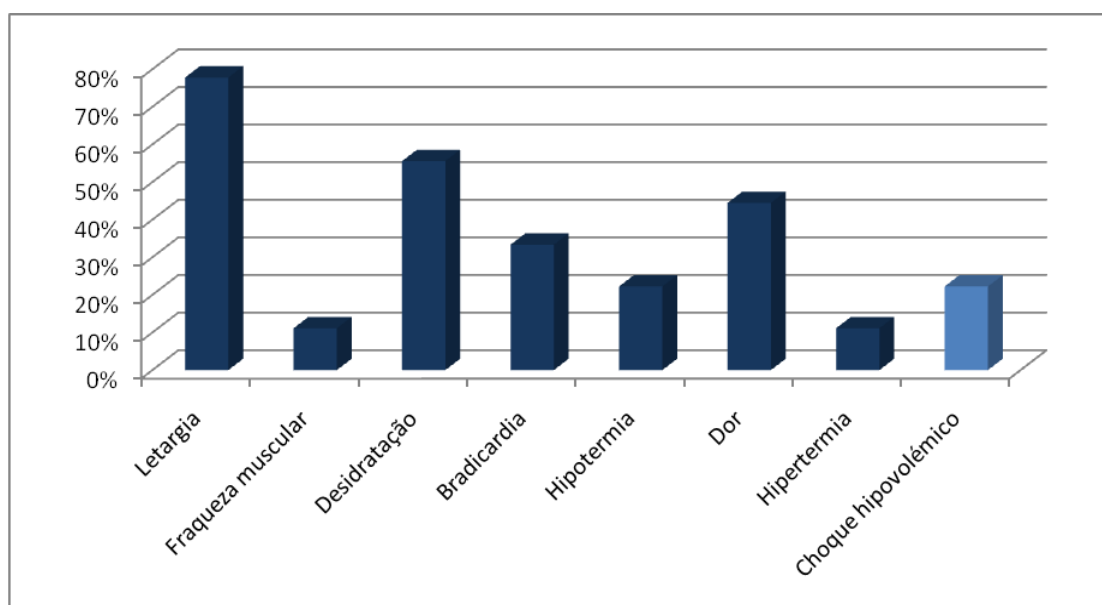
A história pregressa obtida através de um interrogatório minucioso aos proprietários dos animais permitiu-nos constatar que os sinais clínicos identificados eram: anorexia/inapetência (100%), vômito (78%), letargia (78%), diarreia (56%), perda de peso (44%), polidipsia/poliúria (22%) e fraqueza muscular (11%) (gráfico 4).

Gráfico 4 Frequência relativa (%) dos sinais clínicos obtidos pela história pregressa na população em estudo.



No exame clínico os sinais clínicos mais frequentes foram : letargia (78%), desidratação (56%), dor abdominal (44%) e bradicardia (33%) (Gráfico 5).

Gráfico 5 Frequência relativa (%) dos sinais clínicos obtidos pelo exame clínico na população em estudo.



1.3.3. Análises clínicas

Os valores de referência do hematócrito, hemoglobina, contagem de leucócitos, VCM e CHCM, assim como os que se obtiveram na população em estudo constam no quadro 8.

Os canídeos em estudo, exibiram valores hematológicos dentro dos valores de referência.

Quadro 8 Valores hematológicos obtidos na população em estudo apresentados em média \pm erro padrão da média e valores hematológicos de referência no cão.

| PARÂMETRO | MÉDIA \pm erro padrão da média | VALOR REFERÊNCIA |
|--|------------------------------------|------------------|
| Hematócrito (%) | 41,03 \pm 3,59 | 37,00-55,00 |
| Hemoglobina (g/dl) | 14,66 \pm 1,36 | 12,00-18,00 |
| Contagem leucócitos ($10^3/\mu\text{l}$) | 14,20 \pm 1,77 | 6,00-17,00 |
| VCM (fl) | 65,29 \pm 2,41 | 60,00-77,00 |
| CHCM (g/dl) | 36,23 \pm 1,8 | 32,00-36,00 |

Os valores de referência das análises bioquímicas e os que foram encontrados na população em estudo figuram no quadro 9.

No que diz respeito à ureia (49,01 mg/dl) e creatinina (1,92 mg/dl), os resultados obtidos na população em estudo encontravam-se moderadamente elevados em relação aos valores de referência considerados no quadro 9.

Nos valores que se obtiveram no ionograma, podemos observar um aumento de K^+ (6,80 mmol/l) e uma diminuição de Na^+ (130 mmol/l), na população em estudo, em relação aos valores de referência (quadro 9). Os valores do Cl^- (109,25 mmol/l) apresentaram-se dentro dos valores de referência (quadro 9). Já no que diz respeito ao rácio Na^+/K^+ em todos os animais estudados o valor encontrado foi inferior a 27.

Verificou-se também uma diminuição dos valores do pH sanguíneo (7,23), em relação aos valores de referência do quadro 9.

Quadro 9: Valores bioquímicos obtidos na população em estudo apresentados em média \pm erro padrão da média e valores bioquímicos de referência no cão.

| PARÂMETRO | MÉDIA \pm erro padrão da média | VALOR REFERÊNCIA |
|--------------------|--------------------------------------|------------------|
| Ureia (mg/dl) | 49,01 \pm 7,34 | 7,00-27,00 |
| Creatinina (mg/dl) | 1,92 \pm 0,47 | 0,50-1,80 |
| Sódio (mmol/l) | 130,00 \pm 13,06 | 144,00-160,00 |
| Potássio (mmol/l) | 6,80 \pm 0,33 | 3,50-5,80 |
| Cloro (mmol/l) | 109,25 \pm 3,5 | 109,00-122,00 |
| Rácio Na/K | 19,52 \pm 1,10 | > 27,00 |
| pH | 7,23 \pm 0,07 | 7,35-7,45 |

Quadro 10: Apresentação da média dos resultados obtidos no teste de estimulação de ACTH e respectivos valores de referência.

| PARÂMETRO | MÉDIA \pm erro padrão da média | VALOR REFERÊNCIA |
|---------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| Cortisol Basal (μ g/dl) | 0,40 \pm 0,09 | 0,70-9,00 |
| Cortisol Pós-ACTH (μ g/dl) | 0,51 \pm 0,11 | 8,00-18,00 |

Os valores de cortisol basal e pós-ACTH encontrados na população em estudo, bem como os valores de referência respectivos, figuram no quadro 10. Podemos verificar que os animais com HpoAc apresentavam um valor basal médio de 0,4 μ g/dl (valores de referência entre 0,70-9,00 μ g/dl) e após teste de estimulação de ACTH valores médios de 0,51 μ g/dl (valores de referência entre 8,00-18,00 μ g/dl).

1.4. Discussão

Este estudo retrospectivo foi efectuado numa amostra reduzida constituída por uma população de 10 animais, razão pela qual não se podem retirar conclusões absolutas em relação à frequência da população total. Todos os dados apresentados foram recolhidos de fichas

clínicas provenientes de clínicas veterinárias situadas na região de Lisboa. Pelos motivos atrás citados, alguns resultados podem não estar de acordo com a informação apresentada na revisão bibliográfica supracitada.

Neste estudo foi verificada uma maior frequência de HpoAC no sexo feminino (60%) o que está de acordo com a literatura consultada (Church, 2004; Mooney, 2007).

O HpoAC primário no cão está descrito entre os 2 meses e os 14 anos de idade. No entanto é mais comum em animais de meia idade (média 4 anos) (Peterson *et al.*, 2004). Neste estudo foi encontrada uma média de idade superior à descrita na literatura, o que pode estar relacionado com o facto de o diagnóstico ser tardio e a doença não se manifestar na forma aguda. No contexto da clínica de pequenos animais em Portugal, os proprietários na maioria das vezes só colaboram na realização de análises quando o animal apresenta doença declarada, sendo fundamentalmente os motivos económicos a causa desta situação. Tratando-se o HpoAC de uma doença de evolução lenta e com sintomatologia muitas vezes subtil, o diagnóstico só é realizado na maior parte dos casos tardiamente.

Salientamos ainda o facto de que os cães de raça, tais como o Cocker, o Cão de Água, e o Caniche, que são considerados como os mais afectados na bibliografia consultada, são também raças que encontramos no nosso estudo (Mooney, 2007).

Os sinais clínicos apresentados pelos animais incluídos no estudo, embora subjectivos, são em todos os casos muito semelhantes. Também aqui é interessante comparar os resultados deste estudo com um estudo anterior realizado numa população de 378 cães (Reusch, 2005), no qual os sinais mais frequentes também foram anorexia (89%), letargia (88%), seguidos de sinais gastrointestinais como vómito (72%) e diarreia (36%).

Os resultados obtidos pelos exames complementares, revelaram como principais alterações azotémia pré-renal, que foi uma constante em todos os animais, bem como as alterações características do HpoAC no ionograma e na determinação do pH sanguíneo, o que está de acordo com os estudos de Melian e Peterson (1996), Peterson *et al.* (1996) e Church (2004).

Tal como em todas as outras situações que provoquem hipovolémia e hipotensão, animais com HpoAC apresentam azotémia como resultado da hipoperfusão renal (azotémia pré-renal) e da diminuição da taxa de filtração glomerular (Lathan & Tyler, 2005) o que justifica os valores acima apresentados.

As alterações do ionograma estão de acordo com as alterações laboratoriais clássicas dos cães com HpoAC (Melian & Peterson, 1996). Os valores obtidos a partir do cálculo do rácio Na^+/K^+ também estão de acordo com um estudo de Adler *et al.* (2007) no qual se concluiu que o rácio Na^+/K^+ inferior a 27 identifica correctamente a maior percentagem dos cães suspeitos de HpoAC. É no entanto de salientar que a média do rácio Na^+/K^+ nos animais

deste estudo é consideravelmente inferior aos valores atrás mencionados -19,52. Este valor poderá significar que só quando as alterações nas concentrações destes iões são exuberantes é que o veterinário inclui o HpoAC na lista de diagnósticos diferenciais do paciente. O facto de o ionograma não fazer normalmente parte do perfil de análises de rotina, faz com que o veterinário muitas vezes só recorra a esta análise quando já existe sintomatologia evidente, o que pode levar a atraso no diagnóstico da doença.

A acidose metabólica observada nos animais, avaliados neste estudo, pode ser justificada facilmente. Sobre a influência da aldosterona, existe um aumento da secreção de H^+ por troca com o Na^+ nas células dos tubos colectores do córtex renal. Assim na ausência desta hormona verifica-se uma acidose metabólica moderada. Esta acidose é acentuada no caso de HpoAC agudo, pela hipovolémia e consequente diminuição de perfusão renal, no qual existe uma diminuição maior de excreção de H^+ (Boysen 2008).

Neste estudo retrospectivo não foram verificadas alterações hematológicas contrariamente ao descrito em outros estudos (Rakish & Lourenz, 1984; Willard *et al.*, 1992, Peterson *et al.*, 1996; Church, 2004; Lathan & Tyler, 2005) Tal pode justificar-se pela amostra estudada ser pequena, apenas 10 animais . Com efeito, está descrito em animais com HpoAC linfocitose e/ou eosinofilia, ou então a ausência de um leucograma de stress (linfopénia e eosinopénia) e também anemia não regenerativa (normocítica/normocrómica) (Rakish & Lourenz, 1984; Church, 2004; Peterson *et al.*, 1996). No entanto, Peterson *et al.* (1996) concluíram que apenas 25% dos cães com HpoAC apresentavam anemia não regenerativa e menos de 20% linfocitose e eosinofilia. Estes dados significam que talvez no nosso estudo as alterações não tenham sido detectadas devido ao número reduzido de casos avaliados. No entanto, é interessante salientar que avaliando individualmente os casos, apenas 4 tinham realizado contagem diferencial de leucócitos na primeira consulta. A ausência de um leucograma de stress, relacionada com a diminuição em glucocorticoides, manifestam-se na maioria dos casos mais cedo do que os sintomas e alterações analíticas da deficiência em mineralocorticoides. As alterações do Leucograma deveriam ser uma chamada de atenção ao veterinário para este colocar precocemente o hipoadrenocorticismo na lista de diagnósticos diferenciais, acelerando desta forma o diagnóstico de HpoAC.

Em todos os animais avaliados neste trabalho, os valores da concentração de cortisol pós-administração de ACTH foram inferiores a 1 $\mu\text{g/dL}$, o que está de acordo com os requisitos necessários para se estabelecer um diagnóstico definitivo de HpoAC (Meeking, 2007).

1.5. Conclusão

Com este estudo concluímos que o HpoAC é caracterizado pela presença de sinais clínicos pouco específicos e que surgem em quase todos os casos estudados.

Nesta doença, a azotemia pré-renal foi uma constante, não se observando no entanto alterações relevantes no hemograma, contrariamente ao descrito na literatura. Já no que diz respeito ao Rácio Na^+/K^+ , achamos que o seu cálculo a partir do ionograma é de extrema utilidade permitindo o diagnóstico precoce da doença, sobretudo quando os valores encontrados são inferiores a 27 (Willard *et al.*, 1987; Peterson *et al.*, 1996; Routh & Tyler, 1999; Reusch, 2005).

Porém não nos podemos esquecer, que a determinação da concentração de cortisol plasmático pré e pós-administração de ACTH é de extrema importância na medida em que, é este teste funcional que nos dá o diagnóstico definitivo de HpoAC e também nos permitiu escolher os animais em que se baseou este trabalho.

Por fim e após análise e interpretação dos dados dos 10 animais estudados, tanto globalmente como individualmente, podemos salientar que uma importante lacuna na abordagem diagnóstica dos mesmos é a utilização insuficiente dos seguintes meios complementares de diagnóstico: leucograma, apenas realizado em 4 dos 10 casos clínicos, urianálise e eletrocardiograma realizados em apenas 2 casos. O recurso a estes exames poderia permitir em conjunto com a sintomatologia clínica e os restantes exames, um diagnóstico mais precoce de HpoAC.

Bibliografia

- Adamantos, S. & Boag A. (2008). Total and ionized calcio concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. *Veterinary Record* , 163, 25-26.
- Adler, J.A., Drobatz, K.J. & Hess,R.S. (2007). Abnormalities of serum eletrolyte concentrations in dogs with hipoadrenocorticism. *Journal of Veterinary Medical Association*, 21(6), 1168-1173.
- Barthez, P.Y., Nyland, T.G. & Feldman (2005). Ultrasonography of the adrenal glands in the dog, cat, and ferret. *Veterinary Clinic of North America Small Animal Practicer*, 94 (9), 343-348.
- Boujon, C.E.Bouvard-Jaunin, V. Scharer G.L., Rossi, G.L. & Bestetti G.E. (1994). Pituitary gland changes in canine hypoadrenocorticism: a functional and Immunocytochemical study. *Jornal of Comparative Pathology*, 111(3), 287-295.
- Boysen, S.R. (2008). Fluid and eletrolyte therapy in endocrine disorders: Diabetes mellitus and hipoadrenocorticism. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 38(3), 699-717.
- Brady, C.A., Vite, C.H. & Drobatz, K.J. (1999). Severe neurologic sequelae in a dog after treatment of hipoadrenocortical crises. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 215(2), 222-225.
- Campos, L.S. (2008) Entender a bioquímica, (pp 390-398).(4ª edição). Lisboa: Escolar Editora
- Church, D.B. (2004). *Canine hypoadrenocorticism* in C. Money & M. Peterson *BSAVA manual of canine and feline endocrinology*,(pp 172-179). (2nd Ed.). Bainbridge: British Small Animal Veterinary Association.
- Cohn, L.A. (2005). *Glucocorticoide therapy*. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Textbook of veterinary internal medicin*, (pp 503-508). (6th Ed.).St. Lois Mo: Elsevier
- Cunningham, J.G. (1999). *Tratado de fisiologia veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Dunn, K.J. & Herrtage, M.E. (1998). Hipocortisolaemia in a Labrador Retriever. *Journal of Small Animal Practice*, 39(2), 90-93.
- Dvminight (2007).*Veterinary radiology image library*. Acedido em Set. 14, 2008, em <http://www.dvminight.com>.
- Elliott, J. (1996). *Poliuria/Polidipsia*. In J. Elliott , *Manual of canine and feline nephrology and urology* , Bainbridge: British Small Animal Veterinary Association.
- Famula T.R., Belanger, J.M. & Oberbauer, A.M. (2003). Heritability and complex segregation analysis of hipoadrenocorticism in the standard poodle. *Journal of Small Animal Practice*, 44(1), 8-12

- Feldman, E.C. & Nelson, R.W.(2003). *Hypoadrenocorticism*. In E.C. Feldmen *Canine and feline endocrinology and reproduction*. (3th Ed.). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Gaydos, C.A. & DeClue, A. (2008). Atualização sobre o hipoadrenocorticismo. *Veterinary Medicine*, 5, 30-43.
- Goy-Thollot, I. & Arpaillange, C. (2000). Anatomy e physiology des glands surrenales. *Le point vétérinaire*, 31, 519-520.
- Graham, J. (2008). *Adrenal Glands*. In D. D'anjou & M. Penninck *Atlas of small animal ultrasonography*. (pp 385-396). Blackwell Publishing.
- Greco, D.S. (2007). Hypoadrenocorticism in small animals. *Clinical tecnicis in small animal practice*, 22 (1), 32-35.
- Guyton, A.C.& Hall, J.E. (2000). *Textbook of medical physiology*,(pp 869-882).(10th Ed) Philadelphia.W.B. Saunders.
- Hacket, T. (1999). *Endocrine and metabolic emergencies*. In L. Hammond & R. King, *Manual of canine and feline emergency and critical care*, (pp 177-189). London: British Small Animal Veterinary Association.
- Herrtage, M.E. (2005). Hypoadrenocorticism. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Textbook of veterinary internal medicin*, (pp 1612-1622). (6th Ed.).St. Lois Mo: Elsevier
- Herrtage, M.E. (1998). *Pituitary and adrenal function*.” In Davidson, *Manual of small animal clinical pathology*, London: British Small Animal Veterinary Association.
- Hoerauf, A.& Reuch, C. (1999). Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in six dogs with hipoadrenocorticism. *Journal American Veterinary Medical Association*, 35(3), 214-218.
- Young, B., Heath, J.W.(2001). *Histologia funcional*, (pp 319-323) (4^a Edição). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Javadi, S., Galac,S., Boer, P., Robben, J.H., Tesk, E. & Kooistra, H.S. (2006). Aldosterone-to-renin and cortisol-to-adrenocorticotropic hormone ratios in healthy dogs and dogs with primary hypoadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20 (3), 556-561.
- Junqueira, L.C. & Carneiro, J. (1999). *Histologia Básica*, (pp 343-350). (9^a Edição). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,.
- Kintzer, P.P & Nelson, R.W. (1997). Primary and secondary canine hipoadrenocorticism. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 27(2), 349-357.
- Kealy, J.K. & McAllister, H. (2004). *Diagnostic radiology and ultrasonography of the dog and cat*.(4th Ed.) St. Louis, Missouri; Elsevier Saunders.
- Koistra, H.S. (2007). *Hypoadrenocorticism*. Internal medicine course proceedings. European School for Advanced Veterinary Studies.

- Kolevská, J., Brunclík, V. & Svoboda, M. (2003). Circadian rhythm of cortisol secretion in dogs of diferente daily activities. *Acta Vet. Brno*, 2003, 72, 599-605.
- Lamour, C.J.L. (2007). *Étude échographique de la taille des surrenales chez 149 chiens sans hypercorticism e 19 chiens souffrant d'hipercorticisme hypophyso-dependent*. Tese por le grade de Docteur Vétérinaire, École Nationale Vétérinaire de Toulouse.
- Langlais-Burgess, L. & Mackin, J.H. (1995). Concorrent hipoadrenocorticism and hypoalbuminemia in dogs. A retrospective study. *Journal of American Animal Hospital Association*, 31(4), 307-311.
- Lathan, P., Moore, G.E., Zambon, S., Scott-Moncrieff, J.C. (2008). Use of low dose stimulation test for diagnosis of hipoadrenocorticism in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicin*, 22(4), 1070-1073.
- Lathan, P. & Tyler, J. (2005). *Canine hipoadrenocorticism: Pathogenesis and clinical features*. *Compendium*, Fev,110-119.
- Leal, R. (2008). *Abordagem ao diagnóstico do hiperadrenocorticismo canino: a importância dos testes funcionais - estudo retrospectivo de 8 casos clínicos*. Tese de Mestrado. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa.
- Lennon, E.M., Boyle, T., Hutkins R.G., Correa, M.T., Bisset, S.A., Moses, L.S., Papich, M.G. & Birkenheuer, A.J. (2007) Use of basal serum or plasma cortisol concentrations to rule out a diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 231(3), 413-415.
- Lindblad-Toh K., Wade C.M., Mikkelsen T.S., Karlsson E.K., Jaffe D.B., Kamal M., Clamp M., Chang J.L.& Kulbokas (2005). Genome sequence, comparative analyses and haplotype structure of the domestic dog. *Nature*, 438, 803-819.
- Lobetti, R.G. (1998). Hyperreninaemic hypoaldosteronism in a dog. *J S Afr Vet Association*, 69 (1):33-5.
- Love, N.E. & Berry, C. (2002). *Interpetation paradigms for de abdomen - canine and feline*. In D.E. Thrall, *Veterinary Diagnostic Radiology*. (4th Ed.).(pp 483-492). Philadelphia: WB Saunders.
- MacMillan, K.L. (2003). Neurologic complications following treatment of canine hypoadrenocorticism. *Canine Veterinary Journal*,44(6), 490-492.
- McCabe, M.D., Feldman, E.C., Lynn, R.C. & Kass, P.H. (1995). Subcutaneous administration of desoxycorticosterone pivalate for the treatment of canine hypoadrenocorticism. *Journal of American Animal Hospital Association*, 31(2), 151-155.
- Meeking, S. (2007). Treatment of acute adrenal insufficiency. *Small Animal Practice*, 22 (1), 36-39.
- Melian, C. & Peterson, M.E. (1996). Diagnosis and treatment of naturally occurring hipoadrenocorticism in 42 dogs. *Small Animal Practice*,: 37 (6), 268-275.

- Melian, C., Stephanacci, J., Peterson, M.E. & Kintzer P.P (1999). Radiographic findings in dogs with naturally occurring primary hypoadrenocorticism. *Journal of American Animal Hospital Association*,:35 (13), 151-155.
- Mooney, C.T. (2007) Addison's disease (hypoadrenocorticism) in dogs. *European Journal of Companion Animals*, 17 (2), 167-171.
- Neiger, R. & Gunderson, H.C. (2003). Decreased sodium potassium ratio in dogs: 50 cases. *Scientific Proceedings of British Small Animal Veterinary Association Congress*, 528.
- Nelson, D. & Cox, M. (2005). *Lehninger principles of biochemistry*, (816-829). (4th Ed). New York: W.H. Freeman and Company.
- Nyland, T.G., Mattoon, J.S., Herrgesell, E.J. & Wisner, E.R. (2002). *Adrenal Glands*. In T.G. Mattoon, J.S. Nyland, *Small animal diagnostic ultrasound* (2nd Ed.). (pp. 196-205). Philadelphia: Saunders.
- Oberbauer A.M., Benemann K.S., Belanger J.M., Wagner, D.R., Ward J.H. & Famula, T.R. (2002). Inheritance of hypoadrenocorticism in bearded collies. *American Journal of Veterinary Research*, 63 (5), 643-647.
- Orth D.N., Kovacs J.V. & DeBold, C.R. (1992) *The adrenal cortex*. In J.D. Foster & D.W. Wilson, *William's textbook of endocrinology*. (pp. 489-619). Philadelphia: WB Saunders.
- 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.
- Rakish, P.M. & Lourenz, M.D. (1984). Clinical signs and laboratory abnormalities in 23 dogs with spontaneous hypoadrenocorticism. *Journal of American Animal Hospital Association*, 647-649.
- Ramsey, I. & Herrtage, M. (2005). *Laboratory diagnosis of adrenal diseases*. In E. Blackwood & L. Villieres, *Canine and Feline Clinical Pathology*. (pp.278-292). London: British of Small Animal Veterinary Association .
- Reusch, C.E. (2005). *Hypoadrenocorticism*. In S.J. Feldman & E. Ettinger, *Textbook of veterinary internal medicine*, (pp. 1488-1499). St. Louis, Missouri; Elsevier Saunders.
- Rijnberk, A. (1996). *Clinical endocrinology of dogs and cats*. Netherlands: Kluwer Academic Publishers.
- Routh, L. & Tyler, R.D. (1999). Evaluation of low sodium:potassium ratios in dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigations*, 11, 60-64.
- Schaer, M. (2001). The treatment of acute adrenocortical insufficiency in the dog. *Journal of veterinary emergency and critical care*, 11, 7-14.

- Smith, F.W.K., Schrope, D.P., Samark, C.D. (2001). *Cardiovascular disorders in sistemic diseases*. In L.P. Goodwin & J.K. Tilley, *Manual of canine and feline cardiology*, (pp 300-304). Phyladelphia: WB Saunders.
- Soupart, A. & Decaux, G. (1996). Therapeutic recommendations for management of severe hyponatremia: current concepts on pathogenesis and prevention of neurologic complications. *Clinical Nephrology*, 46 (3), 149-169 149-169.
- Thompson, A.L., Scott-Moncrief, J.C. & Anderson, J.D. (2007). Comparison of classical hypoadrenocorticism with glucocorticoid-defecient hipoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985-2005). *Journal of American Veterinary Medical Association*,: 230 (8), 1190-1195.
- Willard, M.D., Refsal, K. & Thacker, E (1987). Evaluation of plasma aldosterona concentrations before and after ACTH administration in clinically normal dogs and in dogs with various diseases. *American Journal of of Veterinary Research*, 57, 1713-1718.
- Willard, M.D., Schall, W.D. & McCaw, D.E. (1992). Canine Hypoadrenocorticism: report of 37 cases and review of 39 previously reported cases. *Journal of Veterinary Medical Association*, 180 (1), 59-62.
- Zingg, H. (2002). Lecture 61: Hormones of the adrenal cortex. Acedido em Jan. 25, 2009, em <http://www.mmi.mcgill.ca/mmimediassampler2002/images/zingg-61no2.gif>