

*À minha família por estar sempre do meu lado,
mesmo quando não mereço a vossa paciência.
Obrigado por tudo o que me transmitiram e
que fez de mim o que sou hoje.*

*À minha Kikas, por ter sido a minha companhia,
durante as inúmeras horas de escrita. Que descanses
em paz, onde quer que estejas.*

AGRADECIMENTOS

Esta é a parte mais gratificante de todo este trabalho e como tal deveria ter sido a primeira a ter sido escrita, pois o tempo, que por vezes é o nosso maior aliado, é também um dos piores inimigos da memória. E por isso peço desde já desculpa se não agradecer a todos os que me ajudaram nesta viagem. E tal como as memórias, também as pessoas vão e vêm na nossa vida. Com o tempo habituamo-nos a ver partir alguns, outrora tão importantes, e a dar as boas-vindas a outros.

Começo por agradecer a toda a equipa do Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária (FMV), por todo o companheirismo, conhecimento que me passaram e pela grande disponibilidade em ajudar na busca de casos clínicos para este trabalho. Ajudaram-me a entender que todos temos o nosso papel e que ninguém é superior a ninguém, todos fazemos falta quando o objectivo é o bem superior. Fizeram-me perceber que o sucesso não é imediato, que devemos insistir, lutar e estudar, muito. Que a vida de veterinário é dura, mas recompensadora. E que é sempre possível evoluir e sermos melhores naquilo que somos, basta esforçarmo-nos para isso. Foi a primeira experiência de trabalho, um período bastante proveitoso, principalmente por ser um Hospital escolar, em que me foi permitido ver muitos casos que noutros locais não seria possível. Obrigado a todos.

Obrigado a toda a equipa de estagiários do ano 2010/2011. Foi a melhor equipa que se podia ter tido. Fomos unidos, colegas, companheiros e amigos. Conseguimos apoiar-nos mutuamente e aprender uns com os outros. Foram excelentes momentos que passámos dentro e fora do trabalho. Vou guardar muito boas memórias desses tempos e muito graças a vocês!

Não podia, como é claro, deixar de agradecer à minha co-orientadora, a Dr^a Joana Pontes. Foi um grande apoio, sempre com a sua humildade e carinho. Sempre incansável na altura de nos motivar a aprender. Com ela aprendi que o progresso é contínuo, é uma luta. Que ninguém é perfeito, mas devemos tentar sempre saber mais e ser o melhor possível. E que o importante é estudar! E aprender! E praticar, praticar, praticar.

Obviamente não podia deixar de agradecer também à minha orientadora, Professora Doutora Maria Teresa Villa de Brito, por todo o seu apoio e disponibilidade para as minhas múltiplas dúvidas e, claro pela ajuda na busca de tema para esta dissertação.

Tenho de agradecer também à equipa do Hospital Veterinário das Caldas da Rainha por todo o apoio que me têm dado nestes últimos meses. Foi uma excelente oportunidade que me deram de aprender e evoluir como futura profissional. Agradeço a vossa disponibilidade para ensinar. Obrigada pela simpatia e, principalmente, pela enorme motivação que me têm dado.

A todos os meus amigos, que são o meu pilar, um muito obrigado por estarem do meu lado há já tantos anos e por me motivarem a seguir em frente e a lutar pelos meus objectivos. Poderia enumerar aqui os nomes, mas o mais importante é o reconhecimento e gratidão que demonstram diariamente.

E por fim, já que dizem que os últimos são sempre os primeiros, à minha família. Obrigado mãe, pai e irmã, por sempre acreditarem em mim, por tudo o que me têm dado e pela infinita paciência.

RESUMO E PALAVRAS-CHAVE

O Hipoadrenocorticismo Primário é uma doença endócrina relativamente rara, afectando sobretudo cães.

As suas causas são uma destruição imuno-mediada ou idiopática do córtex da glândula adrenal, que dão origem a uma insuficiente produção de corticosteróides, nomeadamente de glucocorticóides e de mineralocorticóides.

O Hipoadrenocorticismo primário é uma doença que não tem idade, sexo ou raça específica, apesar de ser mais comum em fêmeas esterilizadas. Os seus sinais clínicos são inespecíficos e insidiosos, manifestando-se sobretudo a nível digestivo. Como tal, o seu diagnóstico é desafiante, tendo de se descartar outras doenças, cujo quadro sintomatológico é semelhante, tal como a insuficiência renal. O diagnóstico definitivo é realizado com o teste de estimulação de ACTH.

Os animais apresentam frequentemente um quadro clínico agudo, no qual existe risco de vida. Contudo, apesar de, por vezes, o curso clínico ser agressivo, é facilmente controlável com fluidoterapia e medicação adequada. Estes animais exigem medicação crónica e seguimento contínuo. Porém, os pacientes apresentam um bom prognóstico.

O estudo prático consistiu em 6 casos clínicos de Hipoadrenocorticismo primário confirmado pelo teste de ACTH, observados entre 2008 e 2012. O objectivo foi a caracterização da amostra, análise de sinais clínicos, avaliação de resultados laboratoriais, hemograma (leucograma), parâmetros bioquímicos e ionograma. Verificou-se semelhança entre o quadro sintomatológico apresentado pelos animais e os resultados laboratoriais, sendo as alterações clássicas do ionograma uma constante, tal como a azotémia pré-renal. Os pontos-chave do diagnóstico foram o teste de estimulação com ACTH, cujos resultados foram muito equivalentes entre todos e o rácio sódio/potássio, que é também um forte indicador da doença quando inferior a 24.

Concluindo, as informações obtidas revelaram-se muito semelhantes entre os indivíduos da amostra e de acordo com a literatura consultada.

Palavras-chave: Hipoadrenocorticismo Primário, Doença de Addison, Glândulas Adrenais, Glucocorticóides, Mineralocorticóides, Cortisol, ACTH, Aldosterona, Stress, Fludrocortisona, Hiponatrémia, Hipercaliémia, Azotémia, Cão

ABSTRACT AND KEYWORDS

Primary hypoadrenocorticism is a relatively rare endocrine disease, affecting mainly dogs. It's caused by an immune-mediated or idiopathic destruction of the adrenal gland cortex, which causes insufficient production of corticosteroids, specifically glucocorticoids and mineralocorticoids.

In this disease no specific age, gender or breed is predisposed, however neutered females are more commonly affected. The clinical signs are nonspecific and insidious, manifesting themselves particularly in the gastro-intestinal tract. Because of this, the diagnosis is challenging, requiring the discard of other diseases, whose clinical signs is similar, such as renal failure. The definitive diagnosis is to preform the ACTH stimulation test.

The animals are often presented in acute crisis, which puts their life in risk. However, despite its aggressive appearance, it is easily controlled with proper medication and fluid therapy. The animals require chronic medication and continuous monitoring. Nevertheless, patients have a good prognosis.

This case study consisted of 6 clinical cases diagnosed by ACTH testing, presented between 2008 and 2012. The aim was to characterize the sample, analysis of their clinical signs, evaluation of laboratory results, particularly CBC, white blood count, biochemical parameters and ionogram, and also, prognosis. There were similarities between the symptomatology displayed by the animals and their laboratory findings, with the classic changes in ionogram being a constant. Also the prerenal azotemia was observed in all.

The key points of diagnosis were the ACTH stimulation test, whose results were very similar among all, and the ratio Na/K, which is also a strong indicator of disease when less than 24.

In conclusion, the information obtained proved to be very similar among individuals in the sample and accordance with the literature.

Keywords: Primary Hypoadrenocorticism, Addison's Disease, Adrenal Glands, Glucocorticoids, Mineralocorticoids, Cortisol, ACTH, Aldosterone, Stress, Fludrocortisone, Hyponatremia, Hyperkalemia, Azotemia, Dog.

ÍNDICE

Agradecimentos	ii
Resumo e Palavras-Chave.....	iv
Abstract and Keywords	v
Índice	vi
Índice de Figuras.....	viii
Índice de Tabelas.....	ix
Índice de Gráficos	x
Índice de Abreviaturas e Símbolos	xi
Parte I	- 1 -
Relatório de Estágio Curricular.....	- 1 -
Parte II	- 4 -
1 - Introdução.....	- 4 -
2 - Etiologia.....	- 5 -
2.1 - Atrofia Idiopática do Córtex Adrenal.....	- 5 -
2.2 - Outras causas relevantes.....	- 6 -
2.3 - Hipoadrenocorticismo Iatrogénico	- 6 -
2.4 - Hipoadrenocorticismo Secundário.....	- 8 -
3 - Fisiopatologia.....	- 8 -
4 - Caracterização.....	- 12 -
4.1 - Sexo.....	- 12 -
4.2 - Idade.....	- 12 -
4.3 - Raças.....	- 12 -
5 - Anamnese.....	- 13 -
6 - Sinais Clínicos/Exame Físico	- 15 -
7 - Sinais Laboratoriais.....	- 16 -
7.1 - Hemograma	- 17 -
7.2 - Análises Bioquímicas Sanguíneas	- 17 -
7.2.1 - Hipercalemiemia, Hiponatremia e Hipocloremia.....	- 18 -
7.2.2 - Rácio Sódio/Potássio	- 19 -
7.2.3 - Hipercalemiemia	- 20 -
7.2.4 - Hipoglicemia.....	- 21 -
7.2.5 - Parâmetros de Avaliação Hepáticos.....	- 21 -
7.2.6 - Parâmetros de Avaliação Renal	- 22 -
7.2.7 - Equilíbrio Ácido-Base	- 22 -
8 - Diagnóstico Imagiológico	- 23 -
8.1 - Ecografia.....	- 23 -
8.2 - Radiografia.....	- 24 -
9 - Outras Alterações	- 25 -
9.1 - Pressão Sanguínea.....	- 25 -
9.2 - Electrocardiograma (ECG)	- 25 -
10 - Diagnóstico Definitivo: Testes Hormonais	- 27 -
10.1 - Concentração Sérica de Cortisol.....	- 28 -
10.2 - Teste de Estimulação com ACTH: <i>Gold Standard</i>	- 28 -
10.3 - Concentração de ACTH Endógena	- 30 -
10.4 - Concentração Sérica de Aldosterona.....	- 31 -
10.5 - Outras Medições: Rácio Cortisol/ACTH e Rácio Aldosterona/Renina.....	- 32 -
11 - Tratamento do Hipoadrenocorticismo.....	- 33 -
11.1 - Tratamento Agudo.....	- 33 -
11.1.1 - Fluidoterapia	- 34 -
11.1.2 - Tratamento da Hipercalemiemia.....	- 36 -
11.1.3 - Terapêutica Glucocorticóide.....	- 37 -

11.1.4 - Terapêutica Mineralocorticóide.....	- 39 -
11.1.5 - Hipoglicemia.....	- 40 -
11.1.6 - Acidose Metabólica	- 40 -
11.1.7 - Tratamento de Suporte.....	- 40 -
11.2 - Tratamento Manutenção	- 41 -
11.2.1 - Terapêutica Mineralocorticóide.....	- 42 -
11.2.1.1 - Acetato de Fludrocortisona.....	- 42 -
11.2.1.2 - Pivalato de Desoxicorticosterona (DOCP)	- 43 -
11.2.2 - Terapêutica Glucocorticóide.....	- 45 -
10.3 - Possíveis Complicações	- 45 -
12 - Prognóstico e Seguimento	- 47 -
Parte III - Estudo de 6 casos de Hipoadrenocorticismo Primário Canino	- 49 -
I - Introdução	- 49 -
II - Material e métodos.....	- 49 -
III - Resultados	- 50 -
1 - Caracterização da amostra	- 50 -
2 - Anamnese e Exame Físico.....	- 51 -
3 - Exames Complementares	- 52 -
4 - Teste de Estimulação com ACTH	- 55 -
5 - Complicações	- 56 -
IV - Discussão	- 57 -
V - Conclusão.....	- 62 -
Bibliografia	- 63 -
Anexos	- 68 -

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Raio-x latero-lateral do tórax de um caniche com Hipoadrenocorticismo Primário (original de Herrtage, 2005 – autorizado pelo autor ¹).	- 25 -
Figura 2 - Electrocardiograma de um cão com Hipoadrenocorticismo (Adaptado de Herrtage, 2005 – autorizado pelo autor ²).	- 27 -
Figura 3 - Etapas a seguir no tratamento de um paciente suspeito de HpoAc agudo (adaptado de Feldman & Nelson, 2004).	- 34 -
Figura 4 - Radiografia abdominal de um paciente com Addison (foto gentilmente cedida pelo departamento de Imagiologia do Hospital Escolar da FMV-UTL).	- 55 -

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Sinais clínicos de outras situações semelhantes aos do Hipoadrenocorticismismo (adaptado de Ramsey e Herrtage, 2005).	- 14 -
Tabela 2 - Sinais clínicos apresentados por cães com hipoadrenocorticismismo (adaptado de Greco, 2007)	- 15 -
Tabela 3 - Alterações laboratoriais de 225 cães (adaptado de Greco, 2007).	- 18 -
Tabela 4 - Valores da concentração plasmática de cortisol antes e após o teste com ACTH e concentrações plasmáticas de ACTH antes e após o tratamento de hipoadrenocorticismismo (adaptado de Feldman & Nelson, 2004).....	- 30 -
Tabela 5 - Resultados hematológicos da amostra em estudo.	- 52 -
Tabela 6 - Resultados dos parâmetros bioquímicos da amostra em estudo.....	- 53 -
Tabela 7 - Resultados do ionograma da amostra em estudo.	- 53 -
Tabela 8 - Valores de cortisol sérico pré e pós-ACTH apresentados pelos animais da amostra em estudo.....	- 55 -

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição de horas de estágio pelas diversas áreas de interesse.	- 3 -
Gráfico 2 - Frequências relativas do sexo da amostra em estudo.	- 50 -
Gráfico 3 - Frequências relativas das causas de Hipoadrenocorticismo Primário neste estudo.	- 51 -
Gráfico 4 - Estímulos iatrotópicos apresentados pelos animais em estudo.	- 51 -
Gráfico 5 - Frequências relativas dos sinais apresentados na consulta pelos animais incluídos neste estudo.	- 52 -
Gráfico 6 - Frequências relativas das alterações ecográficas observadas na amostra em estudo.	- 54 -
Gráfico 7 - Frequências relativas das complicações apresentadas pela amostra em estudo após alta clínica.	- 56 -

ÍNDICE DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%: percentagem
 µg: micrograma
 <: menor
 >: maior
 ®: patente registada
 °C: graus Celsius
 ACTH: hormona trófica do córtex adrenal
 ADH: hormona anti-diurética
 ALT: alanina aminotransferase
 AST: aspartato aminotransferase
 AMPc: monofosfato cíclico de adenosina
 ATP: adenosina-trifosfato
 AVP: arginina-vasopressina
 BID: a cada 12 horas
 CBC: *count blood cells*
 Cl⁻: ião cloro
 Cm: centímetros
 CRF : factor de libertação de corticotropina
 DHEA: dehidroepiandrosterona
 dL: decilitro
 DNA: ácido desoxirribonucleico
 DOCP: pivalato de desoxicorticosterona
 ECG: electrocardiograma
 EEG: exame de estado geral
 FAS: fosfatase alcalina sérica
 FeLV: vírus de leucemia felina
 FIV: vírus de imunodeficiência felina
 FMV: faculdade de medicina veterinária
 g : grama
 HCO₃⁻: ião bicarbonato
 HpoAc: Hipoadrenocorticismo
 Ht: hematócrito
 IBD: doença inflamatória do intestino (*inflammatory bowel disease*)
 IM: intramuscular
 IR: insuficiência renal
 IRC: insuficiência renal crónica
 IU: *international unit*
 IV: endovenoso
 K⁺ : ião potássio
 Kg: quilograma
 L: litro
 LDL: proteínas de baixa densidade
 mEq: milequivalentes
 Mg: miligrama
 ml: mililitros
 mm: milímetros
 mmol: milimole
 mRNA: RNA mensageiro
 mV: milivolts
 Na⁺: ião sódio
 NaCl: cloreto de sódio

Na/K: rácio sódio potássio
NH₄⁺: ião amónio
Nmol: nanomole
OVH: ovariectomia
O,p'-DDD: mitotano
PAAF: punção aspirativa por agulha fina
Pg: picograma
PTH: paratormona
PTHrp: proteína relacionada com a paratormona
Pu/Pd: poliúria/polidipsia
q8h: a cada 8 horas
q2-6h: a cada 2 a 6 horas
q6h: a cada 6 horas
RIE: radioimunoensaio
RNA: ácido ribonucleico
Rx: radiografia
SC: subcutânea
Seg: segundos
SID: a cada 24 horas
T0: cortisol sérico basal
T1: cortisol sérico pós-ACTH
TAC: tomografia axial computadorizada
TCO₂: taxa de dióxido de carbono sanguíneo
TFG: taxa de filtração glomerular
TRC: tempo de repleção capilar
TTA: *tibial tuberosity advancement*
U: unidades
VHS: *vertebral heart size*

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR

Como base a esta dissertação encontra-se o estágio curricular, o qual decorreu no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa durante 6 meses. Teve início no dia 1 de Setembro de 2010 e terminou no dia 28 de Fevereiro de 2011. O referido estágio decorreu sob a orientação da Professora Doutora Maria Teresa Villa de Brito e sob a co-orientação da Doutora Joana Vidal Pontes.

Tivemos oportunidade de participar em várias áreas no domínio da clínica de animais de companhia, nomeadamente Medicina Interna, Imagiologia, Cirurgia e Internamento.

Os turnos eram geralmente de 8 horas diárias, excepto no internamento, em que se fizeram turnos de 12 ou de 24 horas. Estes turnos abrangiam dias de semana, fins de semana e feriados, e podiam consistir em períodos diurnos ou nocturnos.

Na área de medicina interna foi possível assistir tanto a consultas de rotina como consultas de especialidade, nomeadamente dermatologia, oftalmologia, cardiologia, ortopedia, neurologia e oncologia. O estagiário chamava o paciente, que se encontrava na sala de espera, encaminhava-o à sala de consulta e iniciava a mesma, recolhendo toda a história clínica e fazendo o exame de estado geral ao animal. Durante as consultas e sob supervisão era permitido administrar vacinas e medicação, fazer colheitas de sangue para análises clínicas e testes diagnósticos rápidos, como por exemplo o teste do Vírus de Imunodeficiência Felina (FIV) e do Vírus de Leucemia Felina (FeLV), colocar catéteres endovenosos, realizar punções aspirativas de agulha fina (PAAF), proceder à limpeza e desinfectação de feridas, realizar electrocardiogramas e também abdominocenteses e toracocenteses. Frequentemente cabia ao estagiário fazer a contenção dos pacientes e preparar todo o material necessário ao trabalho do clínico responsável pela consulta.

Na área de imagiologia, o estagiário participava na execução de radiografias, tomografias axiais computadorizadas (TACs) e também ecografias. Era frequente observarem-se diversas ecografias abdominais, punções ecoguiadas de rim, de fígado e de linfonodos, recolha de urina por cistocentese e alguns procedimentos de abdominocentese. Também, era possível assistir a ecocardiografias de cães e de gatos. A colaboração na realização nas diversas ecografias abdominais era frequente. O estagiário auxiliava na contenção do animal, na sua tricotomia e, era-lhe permitido frequentemente iniciar o exame ecográfico, identificando todas as estruturas observadas e aprendendo a manusear o aparelho de ecografia.

O estagiário chamava os pacientes para a sala de Radiografia e ajudava o clínico responsável no posicionamento do animal. Após o exame, era-lhe pedido que fizesse uma

breve descrição e interpretação da imagem radiográfica obtida. As imagens radiográficas mais frequentemente observadas foram radiografias abdominais ou torácicas, contudo, eram também frequentes as imagens radiográficas de esqueleto apendicular, como meio de diagnóstico de fracturas ou outros problemas ortopédicos, tais como dispiste de displasia de anca. Eram também comuns as radiografias pré-cirúrgicas, no caso de cirurgias ortopédicas. Por vezes, também eram realizadas mielografias.

Na TAC o estagiário podia ajudar na indução e manutenção anestésica do animal e descrição e interpretação das imagens obtidas. Por vezes, existia também a oportunidade de assistir a endoscopias. No total foram concluídas 160 horas de imagiologia.

As actividades no âmbito da cirurgia, consistiam em assistir às cirurgias, colaborando na indução anestésica e intubação do paciente. Após essas tarefas, era requerida a monitorização anestésica do paciente ou ser assistente do cirurgião. As cirurgias mais vulgares eram cirurgias electivas como a ovariectomia (OVH) e as castrações, tanto caninas como felinas. Eram também frequentes as mastectomias, exéreses de nódulos e cirurgias ortopédicas.

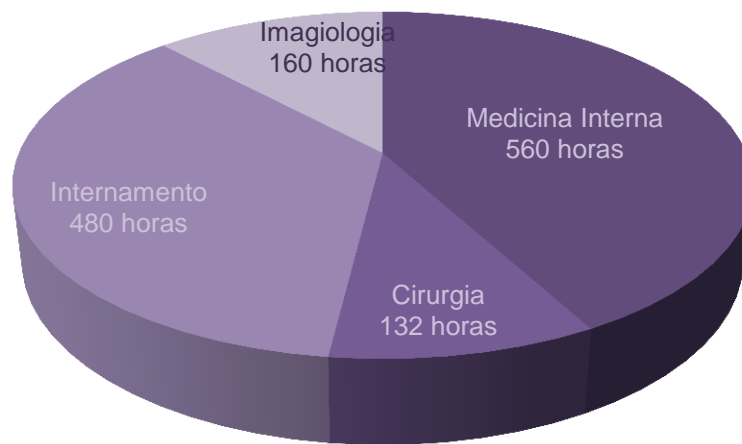
Após a cirurgia, pertencia aos estagiários escalonados fazer o acompanhamento pós cirúrgico do paciente até à sua estabilização. No total foram concluídas 132 horas na área da cirurgia.

O internamento constituiu cerca de 480 horas do total do estágio. Nesta área, o estagiário tinha como função principal manter o bem-estar dos animais. O internamento era exigente em termos de trabalho e responsabilidade. Cabia ao estagiário, preparar e administrar as medicações, fazer monitorizações e exames de estado geral aos internados, preparar e dar-lhes comida e água, limpar jaulas, colher sangue para análises clínicas, algaliar os pacientes que necessitassem, medir glicémia e fazer a respectiva curva, medir pressão arterial e também passear os animais. Por vezes era também necessário tratar animais da unidade de infecto-contagiosas, o que permitiu aplicar todas as medidas de biossegurança indispensáveis.

Por vezes, era possível assistir e colaborar na resolução de algumas urgências, como por exemplo, animais com quadro clínico de choque, situações estas que permitiram aprender medidas de reanimação e ressuscitação.

Todas estas horas permitiram alargar horizontes em relação à actividade profissional do Médico Veterinário e uma consciencialização das suas funções. Permitiu igualmente a aquisição de novos conhecimentos, não só do domínio médico, mas também social.

Gráfico 1 - Distribuição de horas de estágio pelas diversas áreas de interesse.



PARTE II

1 – INTRODUÇÃO

Desde os mais antigos anatomistas que se reconhece a existência de “glândulas adrenais”, no entanto a sua importância apenas foi conhecida em 1856, quando Thomas Addison descreveu um síndrome no Homem relacionado com a sua insuficiência (Rijnberk, 1997). Este síndrome incluía sinais como anemia, prostração, debilidade, alterações do funcionamento cardíaco e irritabilidade do estômago. (Feldman & Nelson, 2004).

Desde então, muitas descobertas foram feitas sobre o funcionamento das glândulas adrenais, dos metabolitos nelas sintetizados e dos tratamentos a aplicar em caso de insuficiência adrenal (Herrtage, 2005).

O primeiro caso descrito de insuficiência adrenal canina foi em 1953 (Feldman & Nelson, 2004). Em 1970 começou a aparecer a primeira descrição acerca desta doença em medicina veterinária e desde 1980 que esta tem sido alvo de alguns estudos (Feldman & Nelson, 2004).

O Hipoadrenocorticismismo (HpoAC), é considerado uma síndrome, e pode afectar cães e gatos, embora estes últimos muito raramente. É pouco frequente, mesmo em cães e é também conhecida por Doença de Addison, em honra de Thomas Addison, que a descreveu pela primeira vez. Pode ser classificado como HpoAC primário ou HpoAC secundário, consoante a localização da lesão, que pode ser na glândula adrenal ou a nível da hipófise, respectivamente (Rijnberk, 1997). Existe ainda uma outra situação, considerada Hipoadrenocorticismismo Atípico, em que, apesar da causa se poder delimitar à glândula adrenal, os sinais apresentados não são totalmente iguais ao Addison primário ou típico.

O HpoAC primário é a forma mais comum da doença com uma taxa de incidência de 0,36% a 0,5% (Klein & Peterson, 2010 (A)) e tem normalmente uma base imuno-mediada idiopática. Nesta situação há insuficiência do funcionamento da glândula devido, precocemente, à infiltração do parênquima por células inflamatórias, sendo posteriormente o córtex substituído por tecido fibroso. Existe, assim, uma deficiência de produção de glucocorticóides e de mineralocorticóides.

No HpoAC secundário existe insuficiente produção de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) pela hipófise, o que leva à ausência de estimulação das glândulas adrenais. Neste caso, verifica-se baixa produção de glucocorticóides, estando a produção de mineralocorticóides, normalmente, mantida.

O HpoAC é algo moroso de diagnosticar, não pela dificuldade ou inacessibilidade dos exames complementares de diagnóstico necessários, mas pela sintomatologia ser pouco

específica. De facto, esta doença, é apelidada de a “Grande Imitadora” (Daminet, 2008), sendo por vezes necessária toda uma marcha, de diagnóstico, de acordo com os sinais apresentados pelo paciente, de modo a excluir todas as outras causas possíveis e mais prováveis.

Este trabalho será constituído por duas partes, uma consistindo numa revisão bibliográfica do Hipoadrenocorticismo Canino e uma segunda parte em que será efectuado um estudo retrospectivo de alguns casos de Hipoadrenocorticismo Canino. Este último baseia-se em 6 casos clínicos obtidos no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária (FMV).

2 – ETIOLOGIA

A insuficiência das glândulas adrenais tem como causas principais a destruição idiopática do córtex adrenal, a destruição imuno-mediada, também, do córtex adrenal, a administração de glucocorticóides exógenos, o tratamento do Hiperadrenocorticismo com mitotano, com trilostano e/ou cetoconazole, hemorragia ou enfarte, doença granulomatosa ou micótica, neoplasia, adrenalectomia cirúrgica e insuficiência da hipófise anterior (Schaer, 2010).

2.1 – ATROFIA IDIOPÁTICA DO CÓRTEX ADRENAL

A causa mais comum de HpoAC primário é a atrofia idiopática do córtex adrenal, sem causa aparente. Mas, a maioria dos cães com destruição adrenal idiopática apresentam também uma destruição imuno-mediada do córtex de ambas as adrenais (Feldman & Nelson, 2004), sem que igualmente se conheça a sua causa exacta.

A presença de autoanticorpos e dados histológicos semelhantes em casos humanos, leva a crer que a causa canina de HpoAC é, igualmente, imuno mediada (Herrtage, 2005).

Histologicamente observam-se infiltrados variados de macrófagos, linfócitos e células plasmáticas, sendo que, em casos mais avançados o tecido glandular é substituído por tecido fibroso (Feldman & Nelson, 2004). Em animais tratados, por qualquer extensão de tempo, não existem os infiltrados, apenas tecido atrofiado e/ou fibrótico (Feldman & Nelson, 2004).

É frequente nos humanos existirem outras doenças imuno-mediadas concomitantes à doença de Addison, porém nos animais, tal situação é muito menos comum. No entanto, segundo Feldman e Nelson (2004) cerca de 15% dos cães com HpoAc primário exibem, pelo menos, outra doença endócrina concomitante (Feldman & Nelson, 2004).

No caso de HpoAC primário a hipófise encontra-se normal (Feldman & Nelson, 2004).

Por vezes, a destruição do córtex adrenal pode não ser total, ou por a doença se encontrar num estado inicial ou por haver destruição selectiva das duas camadas mais interiores da

adrenal. Deste modo, existe preservação da zona glomerulosa e a produção de mineralocorticóides encontra-se assegurada, havendo apenas insuficiente produção de glucocorticóides. Esta situação denomina-se Hipoadrenocorticism Atípico. Esta denominação é atribuída porque, apesar de poder ter uma causa primária semelhante e de se caracterizar pela existência de hipocortisolismo, a sua sintomatologia difere do HpoAC primário típico (Church, 2004).

Outra das causas de HpoAC atípico poderá ser deficiência de uma enzima específica do córtex adrenal (Schaer, 2010).

2.2 – OUTRAS CAUSAS RELEVANTES

Outras causas de insuficiência primária do córtex adrenal incluem doenças granulomatosas como a histoplasmose e a blastomicose, enfartes hemorrágicos, por exemplo secundários a traumatismo ou a coagulopatias, neoplasia, amiloidose e ainda a remoção cirúrgica de ambas as glândulas.

No âmbito das neoplasias, e segundo um estudo de Labelle e De Cock de 2005, as glândulas adrenais são dos locais mais afectados por metástases tumorais, pelo que 34% das lesões neoplásicas são metastáticas, especialmente derivadas de carcinoma pulmonar, carcinoma mamário e carcinoma gástrico, linfoma e hemangiossarcoma entre outros. Sabe-se que, do total de lesões metastáticas nas glândulas adrenais, 40% são de carcinomas. Segundo estes autores 55,1% dos cães analisados apresentavam lesões metastáticas bilaterais. Esta elevada incidência de metástases nas adrenais pensa-se poder estar relacionada com o seu rico fornecimento sanguíneo sinusoidal (Labelle & De Cock, 2005).

Contudo, e apesar de raro, existe uma descrição de um caso de um cão com neoplasia bilateral das adrenais, a qual resultou numa situação clínica de HpoAC (Kook, Grest, Raute-Kreinsen, Leo, & Reusch, 2010).

Uma outra causa possível é a inflamação com formação de abscessos bilaterais das glândulas adrenais (Kook et al., 2010).

2.3 – HIPOADRENOCORTICISMO IATROGÉNICO

Uma outra causa para o HpoAc primário é a destruição do córtex adrenal pelos fármacos usados no tratamento do Hiperadrenocorticism, sobretudo em cães tratados com mitotano, mas também em animais tratados com trilostano e cetoconazole. É apelidado de HpoAc Primário Iatrogénico. Normalmente, nestes casos, a camada glomerulosa é poupada e, portanto, a produção de mineralocorticóides mantida. No entanto, em 5% dos cães a destruição do córtex é completa (Herrtage, 2005). No caso do mitotano (o,p' -DDD) é

frequente, mesmo após o fim do tratamento, a insuficiência adrenal manter-se pelo que estes animais precisarão de terapêutica de substituição permanente com mineralocorticóides e glucocorticóides (Herrtage, 2005). Apesar de o trilostano ser considerado mais seguro no tratamento do Hiperadrenocorticismo, existem dois casos descritos de cães que desenvolveram necrose adrenal grave (Chapman, Kelly, Archer, Brockman & Neiger, 2004; Ramsey, Richardson, Lenard, Tebb & Irwin 2008). A perda da função do córtex adrenal após tratamento prolongado com trilostano pode ser permanente, apesar de o mais frequente é ser reversível (Klein & Peterson, 2010 (A)).

Segundo Chapman et al (2004), a administração de ACTH exógena pode estar associada a um risco acrescido de necrose hemorrágica adrenal bilateral. Sabe-se, também, que animais a receber trilostano mostram um aumento na concentração endógena de ACTH e é possível que este aumento de ACTH esteja também relacionado com a necrose adrenal (Ramsey et al., 2008). Estas situações de HpoAc relacionadas com o tratamento de Cushing são raras acontecendo em apenas 3% dos casos tratados com trilostano e em 5-17% dos casos tratados com mitotano (Ramsey et al., 2008). Rockwell, Monroe e Tromblee (2005) descreveram um caso de um cão que desenvolveu espontaneamente insuficiência adrenal após o diagnóstico de Hiperadrenocorticismo e a causa apontada como possível, foi um estado de hipercoagulabilidade em que os animais com Hiperadrenocorticismo se encontram, levando a um risco acrescido de tromboembolismo, ou, então, o aumento endógeno de ACTH com a simultânea administração de ACTH exógena.

Uma outra causa que pode estar na origem da insuficiência adrenal, é a administração prolongada de glucocorticóides exógenos, pois estes podem provocar supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário, causando uma diminuição da produção de ACTH pela hipófise. Ao existir esta baixa produção de ACTH pela hipófise, não há estímulo do córtex adrenal, não existindo também produção de cortisol endógeno. Deste modo, e com o progredir do tempo, pode gerar-se atrofia do córtex adrenal (Klein & Peterson, 2010 (A)).

O tempo necessário para que a supressão do eixo ocorra é variável, podendo mesmo acontecer numa questão de dias. Também, nestes casos, pode iniciar-se um caso de Hiperadrenocorticismo iatrogénico, em que o excesso de glucocorticóides exógenos causa sintomatologia clínica. Contudo, estes estados são normalmente reversíveis (Feldman & Nelson, 2004).

Existe uma grande variedade de fármacos que também podem inibir, directa ou indirectamente, a produção de esteróides a nível adrenocortical, tais como o etomidato, o grupo dos imizóis e a mifepristona (Church, 2004).

2.4 – HIPOADRENOCORTICISMO SECUNDÁRIO

O HpoAc secundário é uma situação em a glândula hipófise produz quantidades insuficientes de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) e, que, pode ser causada por terapêutica crónica com glucocorticóides ou, menos frequente, por tumores, trauma ou defeitos congénitos da glândula (Greco, 2012). É uma situação menos frequente que o HpoAC primário, estimando-se a sua incidência entre os 4% a 24% de entre todos os casos de HpoAc (Klein & Peterson, 2010 (A)).

A insuficiente produção de ACTH pela hipófise diminui o estímulo à produção das hormonas do córtex adrenal, e, leva, conseqüentemente, à atrofia das camadas fasciculada e reticulada do córtex da glândula. Desta forma, a adrenal apresenta tamanho reduzido e consiste, sobretudo, em tecido medular rodeado de uma fina camada cortical (Greco, 2012). Normalmente, apenas a síntese de glucocorticóides é afectada, visto que a produção de mineralocorticóides é pouco afectada pela ACTH (Klein & Peterson, 2010 (A)). Deste modo, também o HpoAc secundário é considerado atípico (Greco, 2012).

A redução da síntese de CRH pelo hipotálamo também é uma causa de HpoAc secundário. Esta baixa na produção de CRH e/ou ACTH tem geralmente como etiologia lesões destrutivas do hipotálamo e/ou hipófise, respectivamente, tal como a neoplasia (Feldman & Nelson, 2004). Nos animais, estes tumores abrangem, normalmente, mais que uma só área na hipófise, podendo criar diversas deficiências hormonais (Kooistra, 2006). Outra causa possível mas, menos frequente, é a inflamação (Feldman & Nelson, 2004).

É possível, também, que um traumatismo cerebral grave possa levar ao desenvolvimento de HpoAC secundário (Platt, Chrisman, Graham & Clemmons, 1999).

Além da neoplasia, a hipofisectomia também constitui uma causa óbvia para a instauração de HpoAC Secundário (Kooistra, 2006).

3 – FISIOPATOLOGIA

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal regula a síntese e a secreção de glucocorticóides pelas glândulas adrenais. Por seu lado, a produção e a secreção de aldosterona são reguladas pelo eixo renina-angiotensina, pela concentração plasmática de potássio e, em menor escala, pela concentração plasmática de sódio e de ACTH (Scott-Moncrieff, 2011).

A ACTH (Hormona trófica do córtex adrenal) é produzida na *pars distalis* da adeno-hipófise e é a principal responsável por controlar a síntese e secreção de glucocorticóides (Rijnberk, 1997). A produção de ACTH, por sua vez, é controlada pela CRF (Factor de libertação de corticotropina) produzida no hipotálamo e pela AVP (arginina-vasopressina) (Rijnberk, 1997).

O aumento da secreção de ACTH, o qual pode ser resultado do aumento de factores de stress, seja ele físico ou mental, leva a uma maior produção de glucocorticóides, sendo, neste caso, a intensidade do aumento do nível de glucocorticóides proporcional ao grau de stress (Cunningham & Klein, 2007).

O mecanismo de inibição do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal funciona por *feedback* negativo, em que o aumento de glucocorticóides circulantes inibe a produção hipotalâmica de CRF e a produção hipofisária de ACTH. Este mecanismo tem como objectivo diminuir o grau de glucocorticóides em circulação (Feldman & Nelson, 2004).

É através destes dois mecanismos, de estimulação e de inibição, que a produção e síntese de glucocorticóides é regulada e mantida dentro dos parâmetros fisiológicos, necessários à homeostasia do organismo (Feldman & Nelson, 2004).

Os glucocorticóides são produzidos nas camadas mais interiores da glândula adrenal, a camada fasciculada e a reticulada e, intervêm em diversos mecanismos orgânicos. Cerca de 95% da actividade glucocorticóide é gerada pelo cortisol, sendo que a corticosterona também apresenta alguma actividade, embora menos expressiva (Cunningham & Klein, 2007).

Os glucocorticóides são importantes para o funcionamento do metabolismo dos carboidratos, das proteínas e dos lípidos. De um modo geral, este efeito resume-se a um aumento da produção de glucose, através da estimulação da gluconeogénese e à diminuição da absorção e metabolismo da glucose a nível periférico. Este efeito é também conseguido através da diminuição da síntese proteica periférica, levando à mobilização de amino-ácidos. Também promovem lipólise no tecido adiposo, originando mobilização de ácidos gordos (Rijnberk, 1997). Como consequência existe maior utilização de ácidos gordos como fonte de energia e poupança da glucose e do glicogénio hepático, os quais têm como objectivo a preparação do organismo para reagir aos factores de stress e a síntese de novos compostos (Guyton & Hall, 2006 e Feldman & Nelson, 2004). Para além destes efeitos, os glucocorticóides suprimem a resposta inflamatória e apresentam efeitos catabólicos a nível do tecido conjuntivo, do músculo e do osso (Klein & Peterson, 2010 (A)). Têm, também, acção nas células sanguíneas, diminuindo o número de eosinófilos e linfócitos em circulação e estimulando a eritropoiese (Guyton & Hall, 2006). Os glucocorticóides são, igualmente, necessários para o normal funcionamento do tónus vascular, da função endotelial, da permeabilidade vascular, da distribuição hídrica e da resposta vasoconstritiva das catecolaminas (Pancieri, 2006).

Assim, os glucocorticóides afectam quase todos os tecidos orgânicos, incluindo as células sanguíneas e as funções imunológicas (Rijnberk, 1997).

Os mineralocorticóides, cuja substância com maior actividade é a aldosterona, são produzidos na camada mais exterior da glândula adrenal, a camada glomerulosa. As suas

principais funções são a manutenção dos valores das concentrações de sódio e de potássio dentro dos parâmetros normais e a manutenção do volume extracelular (Rijnberk, 1997). A aldosterona promove a reabsorção de sódio (Na^+), cloro (Cl^-) e água e a excreção de potássio (K^+) nos tecidos epiteliais. O seu principal local de acção é o túbulo renal, onde fomenta a reabsorção de Na^+ e Cl^- no túbulo contornado proximal e a reabsorção de Na^+ simultânea à excreção de K^+ no túbulo contornado distal (Feldman & Nelson, 2004).

O HpoAC refere-se à condição em que há uma insuficiência da glândula adrenal e esta insuficiência pode ser devida a lesão em qualquer zona do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (Church, 2004).

A destruição das células das várias camadas do córtex adrenal leva a uma produção e secreção inadequada de glucocorticóides e mineralocorticóides. A destruição das células do córtex adrenal é progressiva e silenciosa, de modo que apenas se manifesta clinicamente quando existe destruição de 90% ou mais das células glandulares. Daí o início insidioso da doença (Rijnberk, 1997). Esta destruição pode não ser homogénea, de modo que, por vezes se pode restringir às duas camadas mais interiores, existindo apenas deficiência glucocorticóide (Rijnberk, 1997). Esta condição denomina-se HpoAc Atípico (Panciera, 2006) e pode ocorrer em cerca de 10% dos casos de HpoAC primário (Church, 2004). No caso desta última, apenas existe hipocortisolismo, de modo que os sinais poderão ser ainda mais subtis e vagos do que na condição primária. Porém, a maioria destes animais mais tarde ou mais cedo desenvolve também insuficiência mineralocorticóide (Church, 2004).

A insuficiente produção de glucocorticóides causa sinais subtis, que podem não ser imediatamente notados pelo clínico. Leva a variados sinais inespecíficos, como perda de peso, inapetência, anorexia, dor abdominal, hipotensão e, a variados sinais digestivos, como vômito, diarreia e melena (Panciera, 2006). Todos estes sinais derivam da insuficiente quantidade de glucocorticóides, os quais são um importante factor nos diversos metabolismos orgânicos, nomeadamente no metabolismo glucídico. Portanto, o seu decréscimo provoca diminuição da energia, principalmente devido à diminuição da neoglucogénese, da menor taxa de utilização das gorduras e maior gasto das reservas de glicogénio hepático. Provoca assim hipoglicémia, podendo, também, ocorrer letargia, fraqueza e alterações mentais. Existe, também, uma incapacidade do animal de reagir ao stress; aliás, uma das situações típicas desta doença é a ausência de leucograma de stress (Thompson, Scott-Moncrieff & Anderson, 2007).

A maioria das alterações observadas no HpoAC primário é, no entanto, devida à insuficiente produção de aldosterona (Rijnberk, 1997). Esta insuficiente produção de aldosterona dá origem a uma incapacidade de conservar o sódio e cloro, levando à sua excreção na urina e

consequente hiponatremia e desidratação. Simultaneamente origina uma poupança de potássio e íons hidrogênio, gerando hipercaliemia e acidose metabólica (Panciera, 2006).

Se existir uma alimentação normal, a deficiência de aldosterona poderá não ser muito relevante, mas, se houver diminuição da ingestão de sódio e cloro, por anorexia, por exemplo, ou perda destes íons por vômito e/ou diarreia, a falta de aldosterona poderá ser considerável (Feldman & Nelson, 2004). A perda destes íons acompanha-se de perda de água, originando diminuição do volume extracelular, hipovolémia, hipotensão, diminuição do débito cardíaco e consequente hipoperfusão dos vários tecidos e órgãos. Esta hipoperfusão gera uma diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), causando azotemia pré-renal, assim como aumento de produção de renina e uma ligeira acidose metabólica. Esta acidose metabólica resulta da incapacidade de excreção de íons hidrogênio e do aumento de ácidos orgânicos em circulação, devido à hipoperfusão tecidual e à diminuição da sua excreção renal (Herrtage, 2005; Greco, 2007; Klein & Peterson, 2010 (A)).

A hipotensão e a desidratação desencadeiam a produção de AVP pela hipófise, cuja função é compensar as perdas hídricas. Esta hormona vai poupar água, piorando a hiponatremia e hipoclorémia por diluição. No entanto, na doença de Addison este mecanismo não é muito relevante, visto que estes animais tendem a manter a urina relativamente diluída apesar da desidratação e da azotemia pré-renal, pois o sódio é um importante componente para o gradiente de concentração da medula renal e a sua diminuição dificulta a concentração da urina (Feldman & Nelson, 2004).

A hiponatremia, além de provocar hipovolémia, induz letargia, depressão e náusea. No entanto, em situações de cronicidade, esta hiponatremia é frequentemente assintomática (DiBartola, 2006).

A hipercaliemia, tem como causa a hipoperfusão renal, a qual leva a uma redução da TFG e a uma consequente redução da excreção de cátions no túbulo contornado distal renal (Feldman & Nelson, 2004). A acidose metabólica acentua esta situação ao promover a troca de íons K do meio intracelular para o meio extracelular (Klein & Peterson, 2010 (A)). A hipercaliemia tem os efeitos mais críticos a nível do tecido cardíaco, reduzindo a excitabilidade do miocárdio, aumentando o seu período refractário e reduzindo a velocidade de condução do impulso cardíaco. No entanto, a sua acção não se restringe unicamente ao coração, induzindo fraqueza muscular generalizada e hiporreflexia (Herrtage, 2005).

Com a hipovolémia, hipotensão e hipoperfusão, instala-se também a hipóxia, a qual agrava o funcionamento do miocárdio. Todas estas alterações têm um efeito deletério a nível cardíaco, de tal modo, que a partir de 10 mEq/L de potássio plasmático, há a possibilidade de ocorrência de fibrilhação ventricular ou mesmo paragem cardíaca (Feldman & Nelson, 2004).

A nível das hormonas sexuais produzidas na zona reticulada do córtex adrenal, a sua insuficiente produção não tem efeitos clínicos aparentes.

4 – CARACTERIZAÇÃO

4.1 – SEXO

A doença de Addison é uma situação clínica relativamente rara. Estima-se que ocorra em 0.05% dos animais observados pelo médico veterinário (Feldman & Nelson, 2004).

Afecta ambos os sexos, mas existe uma predilecção pelas fêmeas, razão pela qual, cerca de 70% dos canídeos afectados são cadelas (Peterson, Kintzer & Kass, 1996). Também é mais frequente ocorrer em animais castrados ou esterilizados (Feldman & Nelson, 2004). Em cães de raça Cão de Água Português (Oberbauer, Bell, Belanger & Famula, 2006), Caniche médio (Famula, Belanger & Oberbauer, 2003), Bearded Collie (Scott-Moncrieff, 2011) e Nova Scotia Duck Tolling Retrievers (Hughes, Nelson, Famula & Bannasch, 2007) esta doença atinge ambos os sexos de igual forma.

4.2 – IDADE

Segundo Feldman e Nelson (2004) esta doença apresenta um grande intervalo de idades possível, variando entre as 4 semanas e os 16 anos (Feldman & Nelson, 2004). Nalguns casos descritos, existe destruição autoimune do córtex adrenal em animais com poucos meses de idade (Javadi et al., 2006). No entanto, é mais comum em animais jovens e de meia idade, sendo mais frequente entre os 4 e os 5 anos. Segundo Feldman e Nelson (2004) 76% dos animais diagnosticados tinham idade inferior a 7 anos. Este intervalo de idades poderá estar relacionado com a destruição gradual do córtex adrenal (Feldman & Nelson, 2004).

4.3 – RAÇAS

O HpoAc primário pode ocorrer em qualquer raça canina mas parece haver um maior risco nos Dogues Alemães, Caniches, West Highland White Terriers, Cães de Água Portugueses, Bearded Collies, Rottweillers, Soft Coated Wheaten Terriers, Springer Spaniels, Basset Hounds, Nova Scotia Duck Tolling Retrievers e São Bernardos (Peterson et al, 1996; Feldman & Nelson, 2004; Thompson, Scott-Moncrieff & Anderson, 2007). Existe uma possível predisposição familiar nas raças de Cão de Água Português, Leonbergers, Caniche médio, Bearded Collies e Nova Scotia Duck Tolling Retrievers (Klein & Peterson, 2010 (A)).

A incidência da doença nas várias raças predispostas varia de 1.5% a 9% no caso dos Caniches médios e dos Bearded Collies (Oberbauer, Benemann, Belanger, Wagner, Ward & Famula, 2002; Chase, Sargan, Miller, Ostrander & Lark, 2006).

A doença de Addison está associada a um gene autossómico recessivo no Caniche médio (Scott-Moncrieff, 2011), no Cão de Água Português (Oberbauer et al, 2006) e no Nova Scotia Duck Tolling Retriever (Hughes et al, 2007). Nestes últimos, o HpoAc é diagnosticado numa idade inferior ao resto da população canina, tendo 50% dos casos sido diagnosticados com uma idade inferior a 2,5 anos (Hughes et al, 2007).

É possível que esta maior incidência da doença em certas raças esteja relacionada com consanguinidade ou uso de uma mesma população fundadora pelos criadores das raças referidas (Chase et al., 2006).

O facto de haver um componente genético associado a esta doença é importante não só para facilitar o diagnóstico quando um animal de alguma destas raças é apresentado à consulta com um quadro clínico compatível mas também, para os criadores das ditas raças terem maior cuidado no cruzamento com os seus animais, de maneira a minimizar a propagação desta doença.

5 – ANAMNESE

A doença de Addison carece de sinais patognomónicos, caracterizando-se por sinais vagos e inespecíficos que exigem do médico veterinário uma boa capacidade de diagnóstico, visto que o quadro clínico apresentado pode ser atribuído a uma panóplia de situações e departamentos orgânicos (tabela 1) (Kintzer & Peterson, 1997(A), Ramsey & Herrtage, 2005 e Scott-Moncrieff, 2011).

Em cerca de 25 a 43% dos casos (Klein & Peterson, 2010 (A)) o animal apresenta história de doença episódica, frequentemente sem que o dono se sinta alertado para esse facto. É comum a descrição de episódios de doença gastrointestinal, por vezes recorrente, a qual responde a fluidoterapia. No entanto, muitas vezes os donos não sabem precisar qual a altura do início dos sinais, na medida em que é uma situação insidiosa e discreta, com um decurso inconsistente, na qual existem períodos de melhorias que se intercalam com períodos críticos. Nestes últimos observam-se melhorias com tratamento sintomático inespecífico, como por exemplo fluidoterapia e corticoterapia (Peterson et al., 1996). Frequentemente os donos não se apercebem que o animal está efectivamente doente até que ele entre num quadro agudo da doença, sendo posteriormente tratado. Este facto resulta da progressiva mas, não necessariamente absoluta, deficiência em hormonas do córtex adrenal (Feldman & Nelson, 2004).

Noutros casos a doença é progressiva e gradual, a rapidez de progressão e a gravidade dos sinais varia individualmente, tal como o período de doença antes do diagnóstico definitivo, que pode ir até 1 ano (Kintzer & Peterson, 1997(A)).

O quadro agudo da doença é frequentemente despoletado por algum factor de stress, que pode ser algo tão simples como uma pequena viagem, ou uma alteração da rotina (Klein & Peterson, 2010 (A)), já que o animal nesta condição se vê impedido de reagir ao stress devido à sua insuficiente produção de corticosteróides. Os sinais apresentados nesta situação são os mesmos que no decurso inconstante da doença, mas nesta fase são exacerbados (Feldman & Nelson, 2004).

Os diagnósticos diferenciais possíveis, tendo em conta esta história clínica, englobam doença renal, doença gastrointestinal, doença neurológica ou doença infecciosa, as quais são situações muito comuns nos animais de companhia (Feldman & Nelson, 2004, Greco, 2007 e Klein & Peterson, 2010 (A)).

Tabela 1 - Sinais clínicos de outras situações semelhantes aos do Hipoadrenocorticismismo (adaptado de Ramsey e Herrtage, 2005).

Sistema Orgânico/Orgão	Exemplos	Sinais Semelhantes
Rim	Insuficiência Renal Aguda	Desidratação Poliúria/Polidipsia Vômito Anorexia
Pâncreas Exócrino	Pancreatite Aguda	Dor Abdominal Desidratação Anorexia Vômito Diarreia
Aparelho Digestivo	Enterite Infecciosa	Anorexia Vômito Diarreia Hemorrágica
Fígado e Vesícula Biliar	Hepatite (tóxica, inflamatória)	Vômito Diarreia
Aparelho Neuromuscular	<i>Miastenia Gravis</i>	Fraqueza crónica/recorrente Regurgitação/Vômito
Sistema Endócrino	Hipotiroidismo	Bradycardia Apatia
Aparelho Cardiovascular	Bloqueio Atrio-Ventricular de 3º grau	Bradycardia Desmaio
Órgãos Hematopoiéticos	Anemia	Mucosas Pálidas Desmaio
Doença Sistémica	Neoplasia (ex. linfoma)	Vários

6 – SINAIS CLÍNICOS/EXAME FÍSICO

Os sinais clínicos observados durante o exame físico variam consoante o grau de doença do animal, podendo variar desde um cão alerta apenas ligeiramente desidratado até um animal em choque hipovolémico (prostrado com grave desidratação, tempo de repleção capilar (TRC) aumentado e pulso fraco) (Church, 2004).

Os sinais clínicos apresentados mais comuns são apetite caprichoso ou anorexia, letargia ou depressão, vômito e/ou regurgitação e má condição corporal. Outros sinais também frequentemente apresentados incluem fraqueza ou astenia, perda de peso, diarreia, desidratação, hipotermia, bradicardia, pulso femoral fraco, poliúria/polidipsia, tremores, colapso e, ainda, dor abdominal (Feldman & Nelson, 2004). Outros sinais menos comuns, mas que, também, podem ocorrer são hematemesa, hematoquécia, melena, ataxia, convulsões, insuficiência respiratória e alopecia, embora esta última raramente (Greco, 2007). Estes sinais podem indicar unicamente a insuficiente produção de glucocorticóides, porém se coexistir uma insuficiente secreção de mineralocorticóides, o quadro clínico poderá ser exacerbado (Feldman & Nelson, 2004).

Na tabela 2 estão descritos os sinais clínicos mais comuns.

Tabela 2 - Sinais clínicos apresentados por cães com hipoadrenocorticismismo (adaptado de Greco, 2007)

Sinais Clínicos	Porcentagem em Cães (%) (n=225)
Letargia	95
Anorexia	90
Perda de Peso	50
Desidratação	45
Fraqueza Muscular	75
TRC aumentado	30
Pulso Fraco	20
Vômito	75
Poliúria/Polidipsia	25
Bradicardia	18
Diarreia	40
Decorrer Inconstante da Doença	40
Hipotermia	35
Tremores	27
Melena	15
Abdómen Agudo	8
Alopecia	5

Segundo Saito et al (2002) os espasmos musculares involuntários podem constituir também um sinal de HpoAc, os quais têm como origem alterações electrolíticas, nomeadamente hiponatremia, hipercaliemia e hipocloremia, causadas pela deficiência mineralocorticóide (Saito et al., 2002).

A presença de bradicardia num animal em choque deve levar à suspeita de hipercaliemia e, consequentemente à suspeita de doença de Addison (Klein & Peterson, 2010 (A)).

No quadro agudo da doença, a qual pode ser fatal para o animal e constituir uma emergência médica, o cão apresenta pulso femoral fraco, bradicardia, aumento do TRC, depressão mental grave e astenia (Greco, 2007).

Os sinais apresentados são relativamente semelhantes quer se trate de HpoAc Primário ou Secundário. Contudo, no caso do HpoAc Secundário, dado que não existe deficiência de mineralocorticóides, os sinais podem ser mais discretos. Porém, segundo Feldman e Nelson (2004), um animal com insuficiência adrenal primária tem maior probabilidade de entrar em choque hipovolémico do que um animal com HpoAc secundário (Feldman & Nelson, 2004). Contudo, não é de menosprezar esta situação, pois em momentos de stress, como por exemplo em casos cirúrgicos, a doença pode agudizar e o animal pode, inclusivamente, não recuperar da anestesia (Kooistra, 2006).

Alguns sinais que os animais com HpoAc secundário podem apresentar são vômito intermitente, diarreia, perda de peso, letargia, depressão, anorexia e fraqueza (Greco, 2012). Sinais de megaesófago, como a regurgitação, também foram descritos em animais com HpoAc atípico (Greco 2012). Ao exame físico, estes animais, podem revelar pulso fraco, TRC aumentado, depressão mental grave e sinais de hipoglicemia, como convulsões (Greco, 2012).

No caso em que o HpoAc secundário seja causado por trauma, inflamação ou neoplasia do hipotálamo ou hipófise é possível que existam outros sinais neurológicos associados (Snead, Vargo & Myers, 2011).

No HpoAc primário é mais frequente o vômito (Thompson et al., 2007).

7 – SINAIS LABORATORIAIS

Para diagnóstico da doença de Addison um dos primeiros passos, após a anamnese e o exame clínico, é a realização de um hemograma e um painel de análises bioquímicas.

Tal como os sinais clínicos físicos, também os sinais laboratoriais são vagos e inespecíficos, podendo estar presentes numa grande variedade de outras situações tal como a insuficiência renal ou insuficiência hepática (Kintzer & Peterson, 1997(A) e Scott-Moncrieff, 2011).

7.1 – HEMOGRAMA

A alteração mais comum no hemograma e que nos deve fazer suspeitar de HpoAc, é a ausência de leucograma de stress, isto é presença de neutrofilia sem desvio à esquerda, linfopénia e eosinopénia (Church, 2004 e Scott-Moncrieff, 2011).

O leucograma encontra-se frequentemente normal, no entanto é possível a presença de linfocitose e eosinofilia em cerca de 10 a 20% dos casos (Peterson et al, 1996). Por vezes, observa-se leucocitose, a qual poderá advir de uma infecção secundária concomitante (Klein & Peterson, 2010 (A)). Porém, existe um caso descrito, em que um cão com HpoAc apresentava neutropénia e trombocitopénia. Esta situação é muito rara e a sua causa exacta desconhecida, tendo sido considerada, neste caso, imuno-mediada, por exclusão de partes (Snead et al., 2011).

Outra alteração comum é a presença de ligeira anemia normocítica e normocrómica, a qual está presente em cerca de 25% dos casos (Peterson et al., 1996) com hematócrito entre os 20 e os 35% (Feldman & Nelson, 2004). Esta anemia pode ser devida à depressão medular causada pela quantidade insuficiente de glucocorticóides (Klein & Peterson, 2010 (A)) ou devido à presença de doença crónica (Peterson et al., 1996). No caso de o animal estar desidratado, a anemia poderá ser ocultada devido à hemoconcentração e apenas ser identificada quando o balanço hídrico for restaurado (Klein & Peterson, 2010 (A)). Se a anemia, na altura do exame físico, for realmente significativa e se o animal se apresentar no estado agudo da doença, a rehidratação efectuada poderá reduzir o hematócrito para valores que põem em risco a vida do animal (Feldman & Nelson, 2004).

Os animais que apresentam anemia grave ($Ht < 20\%$) podem apresentar hemorragia gastrointestinal, tendo história clínica de hematemese e/ou melena (Peterson et al., 1996) ou então, uma grave depressão medular causada pelo hipocortisolismo (Feldman & Nelson, 2004).

Segundo Thompson e colaboradores (2007), a existência de anemia é mais frequente nos casos de HpoAc secundário.

Contudo, nenhuma destas alterações é patognomónica de HpoAc (Peterson et al, 1996).

7.2 – ANÁLISES BIOQUÍMICAS SANGUÍNEAS

As alterações bioquímicas típicas que se podem observar na doença de Addison, aparecem-nos, sobretudo, a nível do ionograma e são hiponatremia, hipoclorémia e hipercaliémia. No entanto, estas alterações são de longe mais frequentes no HpoAc primário, já que no HpoAc secundário o expectável é a ausência de alterações electrolíticas, pois neste caso apenas a produção de glucocorticóides está prejudicada (Greco, 2012).

Tabela 3 - Alterações laboratoriais de 225 cães (adaptado de Greco, 2007).

Achados Laboratoriais	Porcentagem de Cães (%) (n=225)
Hipercaliémia	95
Hiponatremia	80
Hipoclorémia	40
Azotémia	85
Hiperfosfatémia	85
Acidose Metabólica	40
Aumento da AST/ALT	30
Hiperbilirrubinémia	20
Hipercalcémia	30
Hipoglicémia	17
Anemia	25
Eosinofilia	13
Linfocitose	10
Densidade urinária < 1.030	75

Na tabela 3, podem observar-se quais as alterações laboratoriais presentes em cães com Addison.

Contudo, existem, doenças cujas alterações bioquímicas se assemelham às que ocorrem em caso de HpoAc, tais como doença gastrointestinal grave, em que há perda de sódio no vômito e na diarreia, doença renal, como insuficiência renal aguda ou crônica, doença do tracto urinário, em que existe azotémia pós-renal, insuficiência hepática grave, acidose metabólica grave, insuficiência cardíaca congestiva e os derrames abdominais ou torácicos, etc (Peterson et al, 1996, Greco, 2007 e Klein & Peterson, 2010 (A)).

Além da hiponatremia e hipercaliémia, que podem indicar um diagnóstico de HpoAc primário, também a hipoglicémia, hipocolesterolémia, hipercalcémia e sinais que indiquem sépsis, mas sem causa aparente, podem indicar um diagnóstico de HpoAc (Snead et al., 2011). Para além destes sinais, em animais com doença imuno-mediada concomitante, também não deve ser excluído um diagnóstico de HpoAc (Snead et al., 2011).

Por vezes, as cadelas gestantes, no termo da gestação, podem apresentar sinais clínicos e alterações bioquímicas semelhantes a uma crise aguda de HpoAc. No entanto, é uma situação temporária que se resolve numa questão de dias com o parto e tratamento de suporte (Schaer et al., 2001).

7.2.1 – HIPERCALIÉMIA, HIPONATREMIA E HIPOCLORÉMIA

A hipercaliémia, hiponatremia e hipoclorémia são alterações independentes, podendo aparecer as três simultaneamente ou separadas. É frequente em pacientes com HpoAc primário que a concentração sérica de Na⁺ seja inferior a 135 mmol/L e que a concentração de K⁺ seja superior a 5,5 mmol/L (Church, 2004).

Segundo Peterson et al (1996) a maioria dos cães com HpoAc primário apresentam estas alterações, pelo que 95.6% exibem hipercaliémia e 81.3% exibem hiponatrémia.

Também, segundo Adler, Drobatz e Hess (2007) 99% dos cães com HpoAc apresentam ou hiponatrémia ou hipercaliémia e cerca de 90% dos cães analisados apresentam hiponatrémia e hipercaliémia simultaneamente.

A hipoclorémia não é tão comum, no entanto, está presente em 40% dos casos de HpoAc primário (Feldman & Nelson, 2004). Nestes animais concentrações séricas de Cl inferiores a 100 mmol/L são frequentes (Church, 2004).

No HpoAc secundário pode ocorrer hiponatrémia nalguns pacientes, apesar de não ser comum (Kintzer & Peterson, 1997(A)). Nestes casos, a percentagem de hiponatrémia ronda os 34% e esta alteração deve-se sobretudo às perdas gastrointestinais e à inapetência dos animais (Feldman & Nelson, 2004).

6.2.2 – RÁCIO SÓDIO/POTÁSSIO

As concentrações séricas de Na⁺ e K⁺ podem ser muito variáveis individualmente, tornando difícil a sua avaliação por si só (Church, 2004). Portanto, utiliza-se como método de avaliação o rácio Na/K, o qual é o resultado da divisão do valor da concentração sérica de Na⁺ pelo valor da concentração sérica de K⁺.

O rácio Na/K de um cão saudável situa-se entre 27:1 e os 40:1 (Feldman & Nelson, 2004). No entanto, cerca de 95% dos cães com Addison apresentam rácios inferiores a 27:1, podendo, inclusivamente, chegar a um rácio de 20:1 (Feldman & Nelson, 2004) e segundo Adler, Drobatz e Hess (2007) um rácio Na/K inferior a 24 é altamente indicativo de HpoAc primário.

Uma redução sérica do rácio Na/K pode ser causada, quer por uma hiponatrémia absoluta ou por uma hiponatrémia relativa, por hipercaliémia ou por ambas (Nielsen, Bell, Zoia, Mellor, Neiger & Ramsey, 2008).

Apesar da causa mais frequente para um baixo rácio Na/K é ser o HpoAc primário, outras causas, de origem digestiva, cardiorespiratória ou urogenital são também frequentes. No entanto, os casos de HpoAc apresentam um rácio Na/K significativamente menor que as outras doenças (Nielsen et al., 2008).

Porém, não é de excluir a hipótese de HpoAc em animais com rácio Na/K superior a 27:1, apesar de nestes a probabilidade de deficiência mineralocorticóide ser menor. Também, foi evidenciado que o rácio Na/K é directamente proporcional ao pH venoso e que este é inversamente proporcional à concentração sérica de potássio. Este facto, pode estar relacionado com a inibição da produção de ião amónio (NH₄⁺) pela hipercaliémia, o que vai

originar uma diminuição da excreção de iões hidrogénio (H^+) pelos túbulos renais (Adler et al, 2007).

Porém, e apesar de estar frequentemente associado um rácio baixo de Na/K com o HpoAc, não podemos utilizar este factor como diagnóstico definitivo. Contudo, existe a possibilidade de utilizar este rácio em conjunto com a contagem linfocítica como parâmetro diagnóstico de HpoAc, pois as duas componentes juntas têm maior valor diagnóstico (Seth, Drobotz, Church & Hess, 2011).

7.2.3 – HIPERCALCÉMIA

A hipercalcémia ocorre em cerca de 30% dos animais com doença de Addison. A sua causa exacta permanece desconhecida (Peterson et al, 1996). O HpoAc primário é a quarta causa de hipercalcémia ionizada em cães (Messinger, Windham & Ward, 2009), de modo que 18% dos animais com HpoAc apresentava aumento do cálcio ionizado. Este relaciona-se inversamente com o pH venoso, levando a crer que a fisiopatologia da hipercalcémia poderá estar relacionada com a acidose metabólica (Adler et al, 2007).

Algumas hipóteses de causas de hipercalcémia no HpoAc primário são a desidratação (Greco, 2012), o aumento da absorção intestinal de cálcio e a diminuição da excreção urinária (Feldman & Nelson, 2004).

Segundo Adamantos e Boag (2008), 56% dos cães com HpoAc sofrem de alteração nos valores de cálcio, quer seja cálcio total, quer seja nos valores de cálcio ionizado, ou de ambos. No entanto, a hipercalcémia é normalmente ligeira, não provoca sinais clínicos e não aparenta estar relacionada com as restantes alterações electrolíticas (Adamantos & Boag, 2008).

A hipercalcémia não está relacionada com alterações na paratormona (PTH), com a proteína relacionada com a paratormona (PTHrp) ou com a vitamina D (dihidrocalciferol). A hipercalcémia é, sobretudo, causada pelo aumento do cálcio ionizado e não está relacionada com hiperproteinémia, nem com a acidose metabólica como tinha sido anteriormente referido noutros estudos (Gow, Gow, Bell, Simpson, Chandler, Evans, Berry, Herrtage & Mellanby, 2009).

Esta hipercalcémia reverte facilmente com a fluidoterapia (Klein & Peterson, 2010 (A)) e com a administração de glucocorticóides, o que sugere que exista uma correlação entre o aumento da concentração de cálcio e a insuficiência de glucocorticóides (Feldman & Nelson, 2004).

7.2.4 – HIPOGLICÉMIA

No HpoAc a deficiência de cortisol provoca dificuldades na gluconeogênese, no metabolismo lipídico e também diminuição das reservas de glicogénio hepático. Devido a estas alterações e, também devido à anorexia destes animais, existe predisposição para a hipoglicémia moderada a grave (Peterson et al., 1996). A percentagem de pacientes com hipoglicémia pode atingir os 22% no caso do Addison primário e 43% no caso do Addison secundário (Feldman & Nelson, 2004).

Na maioria destes casos, a hipoglicémia não se manifesta clinicamente, não havendo sinais neurológicos da depleção de glicose sanguínea (Peterson, Kintzer & Kass, 1996). Contudo, existe um caso descrito de um cão que padecia de convulsões após exercício, associadas a hipoglicémia. A causa para esta situação foi atribuída a HpoAc secundário (Syme & Scott-Moncrieff, 1998).

Frequentemente, nos casos de doença de Addison atípica, a hipoglicémia é a única alteração presente (Meeking, 2007).

7.2.5 – PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO HEPÁTICOS

Em cerca de 30 a 50% dos casos observam-se aumentos na ALT e AST (Kintzer & Peterson, 1997(A), Greco, 2007 e Scott-Moncrieff, 2011). A FAS e a bilirrubina encontram-se aumentadas em cerca de 20 a 30% dos casos. A razão destas alterações não está bem elucidada, mas podem ser devidas à hipotensão, ao baixo débito cardíaco e à hipoperfusão. As alterações relativas da FAS e da bilirrubina podem ter como explicação a colestase induzida pelo nível baixo de glucocorticóides, pois estes têm efeito colerético (Peterson et al., 1996).

A hipoalbuminémia pode estar presente em cerca de 17 a 39% dos casos (Feldman & Nelson, 2004). As causas avançadas incluem insuficiente produção hepática, pouca ingestão proteica devido à anorexia, perda pelo tubo digestivo ou perda pelas vias urinárias. A hipoalbuminémia é maior nos pacientes com HpoAc secundário (Thompson et al., 2007).

A hipocolesterolémia encontra-se presente em cerca de 17,5% dos casos, o que pode ser explicado pela menor absorção de lípidos. Tal como a hipoalbuminémia, também é mais frequente na doença de Addison secundária (Thompson et al., 2007), na medida em que a ACTH é um mediador importante na formação do colesterol livre (Feldman & Nelson, 2004). Segundo Feldman e Nelson (2004), uma das razões para existir alterações das enzimas hepáticas poderá ser uma lesão imuno-mediada simultânea ao fígado e às glândulas adrenais. Esta situação é corroborada pela existência de alguns casos de pacientes com

HpoAc com hepatite crónica concomitante. Outra hipótese avançada é a de uma hepatopatia coexistente com origem independente (Feldman & Nelson, 2004).

7.2.6 – PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO RENAL

Na doença de Addison existe uma diminuição da TFG que é devida à baixa perfusão sanguínea, à hipovolémia e à desidratação. Assim, vão existir alterações dos parâmetros renais, tal como a ureia e a creatinina que se encontram elevadas em 66 a 95% dos cães com HpoAc primário (Klein & Peterson, 2010 (A)). Esta azotémia considera-se pré-renal pois, normalmente, resolve-se com a administração de fluidoterapia. Contudo, não descartar a hipótese de um problema renal concomitante ou uma de uma lesão renal devido à hipoperfusão (Klein & Peterson, 2010 (A)).

A azotémia existente, também pode ser devida a hemorragia gastro-intestinal, a qual pode ocorrer na doença de Addison (Greco, 2007).

Mais de 50% de casos de doença de Addison apresentam incapacidade de concentrar urina. Com efeito, existem densidades urinárias inferiores a 1.030. Na medida em que não é comum um animal desidratado e com azotémia pré-renal apresentar urina diluída, supõe-se que tal seja causado pela perda do gradiente de concentração medular, causado pela perda de sódio, e pela diminuída circulação sanguínea na medula renal (Kintzer & Peterson, 1996). Outro parâmetro frequentemente alterado é o fósforo sérico, encontrando-se aumentado em cerca de 85% dos casos de doença de Addison primária, também originado pela baixa TFG e pela hipovolémia (Greco, 2007).

Estas alterações são mais frequentes nos casos de doença de Addison primária devido à insuficiente produção de aldosterona (Thompson et al., 2007).

7.2.7 – EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE

Na doença de Addison os níveis baixos de aldosterona diminuem a capacidade do túbulo renal de excretar iões hidrogénio. Esta alteração juntamente com a hipovolémia, a hipotensão e a hipoperfusão levam a acidose metabólica. Cerca de 50% dos casos, apresentam uma concentração de bicarbonato abaixo de 17 mmol/L e menos de 10% dos animais apresentam acidose grave com níveis de bicarbonato entre os 9 a 12 mmol/L (Feldman & Nelson, 2004).

A acidose metabólica exacerba a hipercaliémia ao estimular a saída de iões potássio do meio intracelular para o meio extracelular através da troca de iões hidrogénio (Klein & Peterson, 2010 (A)).

No caso da acidose metabólica ser grave, na qual a concentração de bicarbonato está entre os 9 e os 12mmol/L, esta pode inclusive prejudicar o funcionamento cardíaco, com diminuição do débito cardíaco, diminuição da pressão arterial e diminuição da contractilidade do miocárdio (Klein & Peterson, 2010 (A)). Pode, igualmente, predispor a arritmias ventriculares e diminuição do fluxo sanguíneo renal e hepático (DiBartola, 2006).

8 – DIAGNÓSTICO IMAGIOLÓGICO

É comum recorrer-se ao diagnóstico imagiológico no caso de suspeita de HpoAc, sobretudo em animais em choque que aparecem à consulta. Frequentemente recorre-se à radiografia torácica e abdominal e, também, à ecografia abdominal (Klein & Peterson, 2010 (A)). Frequentemente os resultados obtidos são frustrantes, pois é possível não existir quaisquer alterações e quando elas existem, são normalmente inespecíficas.

8.1 – ECOGRAFIA

A ecografia é o modo mais simples e eficaz de se observarem as glândulas adrenais, pois é relativamente barata, não-invasiva e não requer anestesia. As desvantagens são a necessidade de um operador qualificado e o custo do aparelho e sondas (Tidwell, Penninck & Besso, 1997).

As adrenais medem no geral, cerca de 14,0 a 33,4 mm de comprimento, 3,6 a 8,1 mm de largura e 1,8 a 6,7 mm de espessura (Barthez, Nyland & Feldman, 1998). A adrenal esquerda é usualmente maior que a direita (Herrgsell, Mattoon, Nyland & Wisner, 2002) e apresenta-se ecograficamente com a forma de amendoim e próxima da aorta; a adrenal direita aparenta-se mais como uma vírgula e encontra-se próxima da veia cava caudal. No entanto, a sua forma e tamanho podem variar com o tamanho e raça do animal (Herrgsell et al., 2002).

Ambas as glândulas adrenais apresentam-se hipoecogénicas em relação à gordura envolvente, podendo, por vezes, observar-se duas camadas, uma zona exterior mais hipoecogénica, o córtex, e uma zona interior mais hiperecogénica, a medula (Tidwell et al., 1997).

Sabe-se, actualmente, que em caso de HpoAc primário, um dos achados ecográficos possíveis é a diminuição do comprimento das glândulas adrenais, sobretudo da glândula adrenal esquerda. Verifica-se também diminuição da sua espessura. Esta imagem é compatível com a atrofia da glândula. A observação de uma glândula adrenal esquerda com menos de 3.2 mm de espessura é indicativo de doença de Addison primária, sendo proposto

este critério como um pré-diagnóstico antes da obtenção dos resultados do teste de estimulação com ACTH (Wenger, Mueller, Kook & Reusch, 2010).

No entanto, as glândulas adrenais podem estar normodimensionadas à ecografia. Tal facto poderá ser explicado por uma possível inflamação (Wenger et al., 2010). Segundo Adler et al (2007), são possíveis de observar outras alterações, tais como aumento dos linfonodos mesentéricos (cerca de 23% dos casos), espessamento da parede gástrica (19% dos casos), hipoecogenecidade do fígado (8% dos casos), derrame abdominal ligeiro (8% dos casos) e hiperecogenecidade do fígado (8% dos casos).

A ecografia é um meio útil como auxiliar de diagnóstico, apesar de não permitir diferenciar o HpoAc primário do secundário (Herrtage, 2005).

8.2 – RADIOGRAFIA

Frequentemente recorre-se à radiografia torácica e abdominal quando o cão aparece à consulta em estado agudo da doença, como parte integrante de todo um painel de exames complementares que se faz a um paciente em estado crítico.

Cerca de 80% dos cães com HpoAc primário, não tratado previamente, exibem uma ou mais alterações à radiografia (Melián, Stefanacci, Peterson & Kintzer, 1999).

As alterações observadas são relativas ao estado de hipovolémia e à desidratação em que estes animais se encontram e incluem diminuição da silhueta cardíaca, menor diâmetro da artéria pulmonar, diminuição do diâmetro da veia cava caudal, hipoperfusão pulmonar e microhepatia. Cada uma destas alterações é encontrada em 33% a 50% dos cães com HpoAc (Melián et al., 1999). A gravidade das alterações observadas é proporcional à gravidade clínica da doença (Herrtage, 2005).

Por vezes, é possível que os pacientes com HpoAc apresentem megaesófago. As causas para esta alteração não estão bem esclarecidas, mas uma das razões apontadas é a alteração das concentrações de Na^+ e K^+ a nível das membranas celulares, a qual interfere com o potencial de acção celular e dificulta o correcto funcionamento neuromuscular. Outra razão apontada é a insuficiente produção e secreção de glucocorticóides, a qual origina fraqueza muscular. Frequentemente, o megaesófago apresentado por estes animais é reversível com o tratamento do HpoAc (Feldman & Nelson, 2004).

Figura 1 - Raio-x latero-lateral do tórax de um caniche com Hipoadrenocorticismo Primário (original de Herrtage, 2005 – autorizado pelo autor¹).

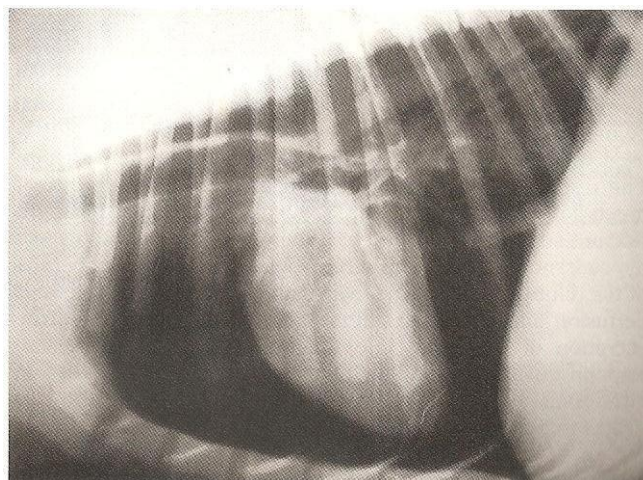


Figura 1: Observam-se os sinais da hipovolémia, tais como a microcardia, diminuição do calibre dos vasos pulmonares e do diâmetro da veia cava caudal. Também se observa o esôfago dilatado com ar no tórax cranial, como se verifica pelo desvio ventral da traqueia.

9 – OUTRAS ALTERAÇÕES

9.1 - PRESSÃO SANGUÍNEA

A pressão sanguínea não é um parâmetro frequentemente avaliado. Contudo, em animais com quadro clínico de HpoAc, sobretudo aqueles no estado agudo da doença, a hipotensão é frequente, devido à desidratação, hipovolémia e baixo débito cardíaco. Quando muito grave pode levar a síncope do animal (Feldman & Nelson, 2004).

9.2 – ELECTROCARDIOGRAMA (ECG)

As alterações possíveis de observar no electrocardiograma (ECG) resultam principalmente da hipercalemiemia. Estas resultam das mudanças no potencial de acção e excitabilidade das membranas basais das células cardíacas que o aumento da concentração de K⁺ sérico provoca. Traduzem-se em efeitos depressivos da condução do impulso eléctrico cardíaco (Klein & Peterson, 2010 (A)).

Deve realizar-se o ECG nos pacientes que se apresentem em choque e com bradicardia pois cerca de 50% dos casos apresentam alterações electrocardiográficas (Kintzer & Peterson, 1996).

As primeiras alterações visíveis ao ECG são a diminuição da frequência cardíaca e a presença de ondas T em pico, que podem ocorrer com concentrações séricas de K^+ superiores a 5.5 mEq/L. Podem, muitas vezes, estar associadas a uma diminuição do intervalo Q-T. No entanto, estas alterações são apenas visíveis em 15% dos pacientes hipercalémicos no caso das alterações das ondas T e, em 33% dos pacientes no que se refere à bradicardia. Contudo, à medida que a concentração sérica de K^+ aumenta, a frequência cardíaca pode também aumentar como forma de compensar a hipóxia (Feldman & Nelson, 2004).

Quando as concentrações de K^+ se situam entre os 6.6 e os 7.5 mEq/L verificam-se alterações no complexo QRS. Estes tornam-se mais largos em cerca de 32% dos casos e existe também uma diminuição da amplitude das ondas R em cerca de 47% dos casos (Feldman & Nelson, 2004). Tal facto sucede devido ao atraso na condução do impulso intraventricular e pode-se correlacionar ligeiramente a maior duração do complexo QRS com a gravidade da hipercaliémia.

Com o aumento acima dos 7 mEq/L, a amplitude da onda P diminui e torna-se mais longa, devido à diminuição da velocidade de condução do impulso através dos átrios cardíacos. O intervalo P-R aumenta graças à diminuição da velocidade de condução do impulso atrioventricular (bloqueio cardíaco de primeiro grau). Pode haver depressão do segmento S-T e aumento da duração do intervalo Q-T (Klein & Peterson, 2010 (A)).

Acima dos 8.5 mEq/L a onda P torna-se frequentemente ausente, sinal este que é considerado típico de hipercaliémia, que traduz a inactividade eléctrica do miocárdio em ambos os átrios cardíacos. Esta ausência da onda P é observada em cerca de 47% dos cães com HpoAc. Neste ponto também se pode observar uma grave bradicardia (Feldman & Nelson, 2004).

Quando o K^+ sérico atinge concentrações superiores a 8.5 mEq/L pode verificar-se desvio do segmento S-T da linha base do ECG (Feldman & Nelson, 2004). Com a subida do nível de K^+ sérico, os complexos QRS continuam o seu alargamento e aparece ritmo sinoventricular (Klein & Peterson, 2010 (A)).

Com concentrações de K^+ acima de 10 mEq/L o complexo QRS é substituído por uma curva ligeira e bifásica (Klein & Peterson, 2010 (A)).

Em fase terminal e com concentrações na ordem dos 11 a 14 mEq/L pode-se visualizar fibrilhação ventricular ou assistolia ventricular. Porém, são pouco frequentes alterações tão graves (Feldman & Nelson, 2004).

As manifestações constatadas no ECG são também influenciadas pela hiponatrémia, pela acidose metabólica e pela hipoperfusão tecidual existentes (Kintzer & Peterson, 1996), podendo estas agravar os sinais apresentados pelo paciente (Riesen & Lombard, 2006).

Figura 2 - Electrocardiograma de um cão com Hipoadrenocorticismo (Adaptado de Herrtage, 2005 – autorizado pelo autor²).

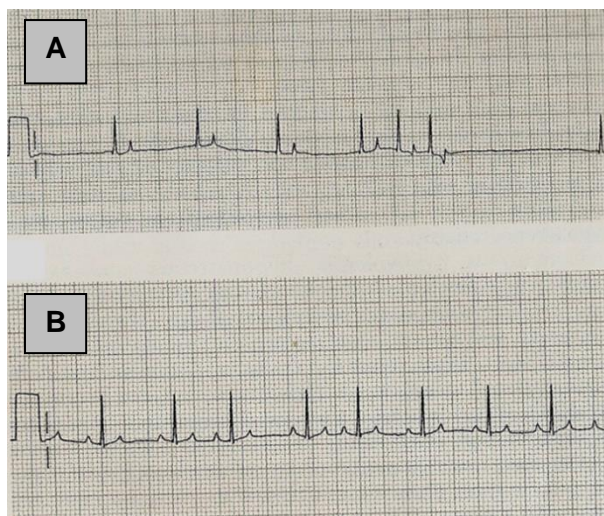


Figura 2: A - Antes do tratamento com glucocorticóides e mineralocorticóides: notar a ausência de ondas P, as ondas T em pico e a bradicardia; apresentava 138 mEq/L de sódio e 9.5 mEq/L de potássio. B – Após tratamento com glucocorticóides e mineralocorticóides: notar a arritmia sinusal; nesta altura valor de sódio de 142 mEq/L e o potássio de 5.4 mEq/L. Velocidade do papel é de 25 mm/seg e a sensibilidade é de 1 cm = 1 mV(Adaptado de Herrtage, 2005 ²).

Segundo Peterson et al (1996), em 122 cães com doença de Addison não tratado, 47% mostraram inatividade dos átrios, 29% exibiram bradicardia, 6% apresentaram extrassístoles supra-ventriculares ou ventriculares e 5% exibiram bloqueios átrio-ventriculares de segundo e terceiro grau. Contudo, é importante referir que são comuns os pacientes que não apresentam alterações no ECG, o que, no entanto, não exclui a possibilidade de anomalias no equilíbrio electrolítico (Klein & Peterson, 2010 (A)).

Os pacientes com HpoAc secundário, também, não costumam apresentar alterações tendo em conta que não se observa nestes casos deficiência de mineralocorticóides (Klein & Peterson, 2010 (A)).

10 – DIAGNÓSTICO DEFINITIVO: TESTES HORMONAIS

Para confirmar laboratorialmente uma doença endócrina existe basicamente dois caminhos a seguir: a medição da concentração basal da, ou das, hormonas em causa e/ou testes dinâmicos. Estes últimos, consistem na estimulação ou na supressão da produção hormonal. Tratando-se, neste caso, de uma hipofunção da glândula adrenal, deve ser realizada a estimulação da produção de cortisol, através do teste de estimulação com ACTH (Javadi et al., 2006).

10.1 – CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE CORTISOL

O teste mais fiável para diagnóstico de HpoAc primário baseia-se na medição da concentração sérica de cortisol após estimulação com ACTH. Contudo, outras medições menos eficazes podem ser realizadas, nomeadamente a medição da concentração plasmática basal de cortisol e os esteróides eliminados na urina (Feldman & Nelson, 2004).

A medição de corticosteróides eliminados na urina em 24 horas é um método fiável de diagnóstico de HpoAc. Contudo, a obtenção da amostra de urina que é necessária é complicada e não muito acessível na prática clínica. Outro método é a obtenção de amostras aleatórias de urina, com as quais se determina o ratio cortisol:creatinina. Porém, este método não é considerado fiável para diagnóstico definitivo de HpoAc. Ambos os métodos não têm em conta a capacidade de reserva adrenal, o que leva a que não sejam os mais indicados para o diagnóstico definitivo de HpoAc (Feldman & Nelson, 2004).

Numa situação de insuficiência adrenal a concentração basal de cortisol plasmático irá encontrar-se baixa. No entanto, este teste também não mede a capacidade de reserva do córtex adrenal, ou seja a capacidade das células adrenais de reagirem a um estímulo. É de referir que os valores de cortisol flutuam ao longo do dia e que existem cães que apresentam valores fisiológicos baixos. Porém, a concentração basal sérica de cortisol permite excluir o diagnóstico de HpoAc (Lennon et al., 2007). Assim, os cães que apresentam concentrações plasmáticas de cortisol superiores a 2 µg/dL, e, que não estejam a receber corticosteróides ou a fazer tratamento com mitotano ou cetoconazole, têm uma probabilidade muito baixa de terem HpoAc. No entanto, se a concentração for igual ou inferior a 2 µg/dL nada se pode concluir e terá que se realizar o teste de estimulação com ACTH (Lennon et al., 2007), pois alguns cães saudáveis podem apresentar níveis reduzidos de cortisol basal apesar de uma resposta normal à ACTH (Scott-Moncrieff, 2011).

Desse modo, e apesar da relativa utilidade da medição da concentração basal sérica de cortisol, nenhum destes métodos é aconselhado como diagnóstico definitivo (Feldman & Nelson, 2004).

10.2 – TESTE DE ESTIMULAÇÃO COM ACTH: *GOLD STANDARD*

Para diagnóstico definitivo de insuficiência adrenal é necessário demonstrar a baixa capacidade de reserva adrenal, caracterizada por uma baixa concentração sérica basal de cortisol, e uma resposta insuficiente à administração de ACTH exógena (Kintzer & Peterson, 1997(A)). Para tal, procede-se ao teste de estimulação com ACTH. Este teste é considerado o *gold standard* para a obtenção do diagnóstico. Pode ser executado a qualquer hora do dia, mesmo após instauração da fluidoterapia e do tratamento com dexametasona e também

com o paciente em estado crítico. Contudo, se o paciente se encontrar hipovolémico ou muito desidratado é aconselhável adiar o teste até sua estabilização (Kintzer & Peterson, 1997(A)).

Se no tratamento do animal estiver a ser usada prednisolona, prednisona ou hidrocortisona este tratamento deve ser suspenso e trocado por dexametasona, pelo menos 24 horas antes do teste (Kintzer & Peterson, 2009),

O objectivo deste teste consiste na medição do cortisol plasmático antes e após a administração de ACTH exógena, de modo a testar a reactividade do córtex adrenal. Para tal, existem dois tipos de ACTH que se podem utilizar: a sintética e a ACTH em gel. Usualmente é utilizada a ACTH sintética, a cosintropina (Cortrosyn®, Amphastar Pharmaceuticals, Inc., Estados Unidos da América), ou o tetracosactido (Synacthen®, Novartis Farma, S.A, Sintra, Portugal). A forma em gel de ACTH não está actualmente disponível (Watson, Church, Emslie & Foster, 1998) e não é considerada tão fiável, sobretudo em animais em choque ou hipotensos (Herrtage, 2005).

O protocolo para a utilização de ACTH sintética consiste na colheita de 2 amostras de sangue, uma imediatamente antes da administração de ACTH e outra amostra uma hora após a administração. Normalmente, a dose utilizada é de 0,25mg de ACTH exógena por cão. Alguns autores defendem que, em caso de animais pequenos (< 5 kg) se pode utilizar 0,125 mg de ACTH exógena por animal e, em cães de peso superior (> 5 kg), a dose de 0,25 mg por animal (Church, 2004 e Herrtage, 2005). No entanto, actualmente podem-se obter resultados fiáveis e equivalentes com a dose de 5µg/kg, IV ou IM (Lathan, Moore, Zambon & Scott-Moncrieff, 2008).

A administração pode ser feita por via intramuscular ou endovenosa, mas no caso de animais em estado crítico, com hipotensão e desidratação significativas, a absorção via intramuscular pode estar comprometida pelo que é recomendável utilizar unicamente a via endovenosa (Herrtage, 2005). No entanto, o resultado obtido através da administração intramuscular ou endovenosa é semelhante, o que possibilita o uso de ambas as vias alternadamente sem compromisso dos resultados (Cohen & Feldman, 2012).

É possível repetir-se o teste de estimulação com ACTH entre 20 a 28 horas após a primeira tentativa, sem que haja comprometimento dos resultados, o que pode ser útil no caso de o primeiro teste não correr pelo melhor ou os resultados serem dúbios (Lathan et al., 2008).

No caso de se utilizar a ACTH em forma de gel, deve colher-se uma amostra de sangue após 2 horas da administração. Esta formulação pode ser utilizada na dose de 2.2 IU/kg por via intramuscular (Feldman & Nelson, 2004).

Quanto a resultados do teste, os animais que têm HpoAc primário, além de terem uma baixa concentração basal de cortisol plasmático, exibem também uma resposta abaixo do normal

ao teste de estimulação com ACTH. Nestes casos, a concentração de ACTH endógena encontra-se bastante alta, devido à ausência de feedback negativo na hipófise, tal como se pode observar na tabela 4 (Greco, 2007).

Tabela 4 - Valores da concentração plasmática de cortisol antes e após o teste com ACTH e concentrações plasmáticas de ACTH antes e após o tratamento de hipoadrenocorticism (adaptado de Feldman & Nelson, 2004).

	Concentração Plasmática de Cortisol (µg/dL)		Concentração Plasmática de ACTH (pg/ml)	
	Basal	1 hora pós ACTH	Antes do Tratamento	Pós-Tratamento
Cães Saudáveis	0.5 - 5.5	5.0 - 17.0	10 - 80	
Addison Primário	0.1 - 2.0	0.1 - 2.0	253 - 3740	< 3 - 240
Addison Secundário	0.1 - 2.0	0.1 - 3.1	< 3 - 53	

Os valores de cortisol pós-ACTH que se situem entre os 2.1 e os 5 µg/dL são considerados inconclusivos ou suspeitos e não podem ser considerados como diagnóstico de HpoAc, nem podem ser excluídos (Feldman & Nelson, 2004).

No caso de HpoAc secundário os níveis de cortisol quer pré, quer pós ACTH, encontram-se abaixo do limiar normal. Este facto pode ser justificado pela atrofia do córtex adrenal que ocorre secundariamente à insuficiente produção de ACTH pela hipófise e que leva à incapacidade das células do córtex adrenal de responder à estimulação (Feldman & Nelson, 2004).

Porém, os valores basais de cortisol plasmático e de cortisol pós-ACTH podem também encontrar-se normais, o que dificulta o diagnóstico (Greco, 2007).

Igualmente, o teste de estimulação com ACTH não permite diferenciar o HpoAc primário do secundário, assim como não permite saber qual a etiologia da insuficiência, seja ela primária ou secundária.

10.3 – CONCENTRAÇÃO DE ACTH ENDÓGENA

Esta medição vai-nos quase certamente indicar onde existe insuficiência no eixo hipófise-adrenal. É especialmente útil nos casos em que não há alterações electrolíticas e/ou em que o teste de estimulação com ACTH não se encontra normal, de forma que não temos certeza se será necessária suplementação mineralocorticóide (Peterson et al., 1996 e Feldman & Nelson, 2004).

No HpoAc primário, a concentração de ACTH apresenta-se com níveis significativamente altos (>100 pg/ml) devido à ausência de retro-alimentação negativa pelo cortisol plasmático na hipófise (Greco, 2007). O mesmo acontece em cães tratados com mitotano, visto que há destruição do córtex adrenal (Feldman & Nelson, 2004).

No caso de HpoAc secundário a ACTH apresenta níveis baixos (< 20 pg/ml) devido a doença pituitária (Feldman & Nelson, 2004; Greco, 2007). Em caso de administração continuada de glucocorticóides, a ACTH também se encontrará baixa, devido à retro-alimentação negativa exercida pelos altos níveis de córticos exógenos (Church, 2004).

Os animais com doença de Addison atípica, poderão apresentar concentrações de ACTH também elevadas, tal como os animais com doença de Addison típica. No entanto, podem ou não vir a desenvolver insuficiência mineralocorticóide. É importante nestes casos, manter sob vigilância os níveis de electrólitos, pois estes são animais que, provavelmente, poderão desenvolver hiponatrémia e hipercaliémia (Feldman & Nelson, 2004 e Meeking, 2007).

As amostras de sangue devem ser tratadas com rapidez e meticulosamente, já que a semi-vida da ACTH é de cerca de 25 minutos em sangue fresco e poderá dar origem a falsos negativos ou valores erroneamente baixos. O sangue deve ser colhido para tubo siliconizado com EDTA, centrifugado rapidamente e posteriormente armazenado em tubo de plástico e congelado a baixas temperaturas. Recomenda-se sempre confirmar as exigências laboratoriais específicas (Feldman & Nelson, 2004).

Os valores normais de ACTH em cães saudáveis situam-se nos 10 a 80 pg/ml. Os intervalos de referência para os valores de ACTH estão representados na tabela 4.

10.4 – CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE ALDOSTERONA

A concentração sérica de cortisol, antes e após a estimulação com ACTH, tem sido utilizada como medida de avaliação de todo o córtex adrenal. Mas, este modo de avaliação não tem em conta a produção de mineralocorticóides. O nível de aldosterona, teoricamente pode revelar-se importante na diferenciação de HpoAc primário de HpoAc secundário ou de HpoAc atípico, visto que no HpoAc primário esta se encontra numa concentração baixa e no HpoAc secundário e HpoAc atípico com uma concentração normal (Javadi et al., 2006).

No entanto, esta medição não é usualmente efectuada, visto que os seus resultados não são tão fiáveis, já que os níveis de aldosterona, variam de acordo com alguns factores como a ingestão de sódio e pela posição do paciente (Feldman & Nelson, 2004). Alguns animais saudáveis, inclusivamente, poderão ter níveis baixos de aldosterona (Javadi et al, 2006). Deste modo este não é um teste muito difundido na prática clínica, até porque existem poucos estudos relativos a esta hormona nos animais (Feldman & Nelson, 2004).

O protocolo utilizado para esta análise é igual ao utilizado para o cortisol utilizando a estimulação com ACTH. O sangue deve ser colhido para tubo seco, sendo que as amostras podem ser conservadas refrigeradas até 7 dias ou até 2 meses se congeladas a -20°C (Feldman & Nelson, 2004).

O intervalo de referência para a concentração de aldosterona em animais saudáveis é de 2 a 96 pg/ml antes da estimulação com ACTH e 146 a 519 pg/ml pós-ACTH (Feldman & Nelson, 2004).

Segundo Feldman e Nelson (2004) os animais com HpoAc primário apresentam valores médios de 0.2 pg/ml, os quais indicam uma concentração bastante baixa. No entanto, animais com HpoAc secundário, apresentaram valores baixos a normais.

10.5 – OUTRAS MEDIÇÕES: RÁCIO CORTISOL/ACTH E RÁCIO ALDOSTERONA/RENINA

Segundo Javadi et al (2006) uma alternativa ao teste de estimulação com ACTH, são as medições dos ratios de cortisol/ACTH e aldosterona/renina. Segundo estes, estas medições constituem um método fiável, mais específico e menos dispendioso que a estimulação com ACTH. Permitem verificar o estado do eixo pituitário-adrenal e o sistema renina-angiotensina, sendo que, neste caso, temos em conta o nível de mineralocorticoide, verificando desta forma, a existência de hipoaldosteronismo primário ou de hipocortisolismo primário. No caso de HpoAC primário, a concentração de ACTH aumenta perante uma concentração de cortisol diminuída, o que se traduz num ratio cortisol/ACTH muito baixo (Scott-Moncrieff, 2011). O mesmo acontece com o ratio aldosterona/renina, já que nesta situação, os níveis de aldosterona se encontram baixos e os de renina altos, devido à hipovolémia. Estes testes permitem obter respostas e uma diferenciação entre a forma primária e secundária da doença sem recorrer a testes dinâmicos. Como desvantagens, incluem-se o elevado custo e complexidade do manuseamento das amostras (Kintzer & Peterson, 2009). O rácio cortisol/ACTH com valores entre 1.1 a 26 é considerado normal. O rácio aldosterona/renina tem como intervalo de referência para animais saudáveis os valores entre 0.1 a 1.5 (Javadi et al., 2006).

Assim, em termos diagnósticos, um cão com valor basal de cortisol plasmático baixo, níveis elevados de ACTH endógena e sinais de insuficiência mineralocorticoide, padece de HpoAC primário.

Os animais com nível basal baixo de cortisol, níveis baixos de ACTH endógena, mas sem alterações electrolíticas, padecem, possivelmente, de HpoAc secundário.

Um cão que se apresente com hipocortisolémia, níveis elevados de ACTH, mas sem alterações electrolíticas, é um forte candidato ao Addison atípico.

11 – TRATAMENTO DO HIPOADRENOCORTICISMO

A terapêutica do HpoAc divide-se em duas fases: o tratamento do paciente em situação aguda (crise) e o tratamento de manutenção que se realiza a longo prazo.

O HpoAc é uma situação que se apresenta frequentemente ao clínico em estado agudo, com o animal em risco de vida, de tal forma que um paciente sem produção de mineralocorticóides e sem tratamento, tem um prazo de vida de apenas 4 dias a 2 semanas (Guyton & Hall, 2006).

Independentemente da causa, o tratamento do HpoAc é semelhante em todos os casos (Kintzer & Peterson, 1997 (B)).

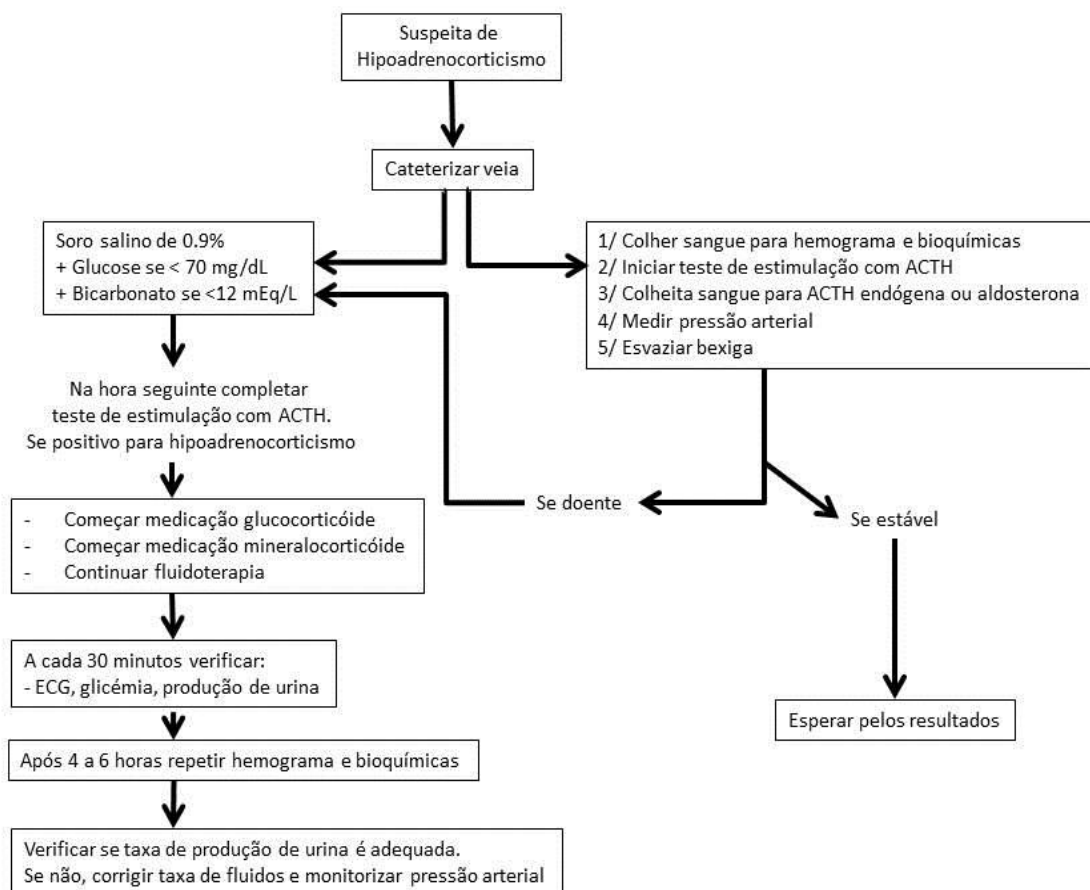
11.1 – TRATAMENTO AGUDO

Frequentemente, os animais com HpoAc apresentam-se em crise e em risco de vida devido à depleção do volume circulante e alterações electrolíticas. Considera-se um paciente em crise quando o seu estado é grave devido a hipotensão, hipercaliémia, hiponatrémia e desidratação (Feldman & Nelson, 2004).

O tratamento deve ser administrado o mais rapidamente possível, sendo necessário saber agir para estabilizar o paciente o melhor e mais rapidamente possível (Kintzer & Peterson, 1997 (A)).

A abordagem básica consiste em reconhecer e tratar eventuais arritmias, repor a volémia, normalizar a perfusão, corrigir as alterações electrolíticas e a possível hipoglicémia, administrar glucocorticóides e mineralocorticóides e, simultaneamente a tudo isto, fazer o teste de estimulação com ACTH (Meeking, 2007) (Figura 3).

Figura 3 – Etapas a seguir no tratamento de um paciente suspeito de HpoAc agudo (adaptado de Feldman & Nelson, 2004).



11.1.1 - FLUIDOTERAPIA

O primeiro passo e, possivelmente, o mais importante, para o tratamento do paciente com HpoAc agudo é a administração de fluidoterapia. Normalmente, são pacientes que se apresentam desidratados, hipovolêmicos e frequentemente em choque. Deste modo, assim que a avaliação clínica determine o estado crítico do animal, devemos partir imediatamente para a fluidoterapia, sem esperar por diagnóstico definitivo. Aliás, Boysen (2008), refere que o factor chave para a sobrevivência de um animal em crise de Addison é a instauração de uma rápida e correcta fluidoterapia (Boysen, 2008).

Na ausência de afecções cardíacas ou de anúria, é recomendado que se faça uma taxa de fluidos agressiva. Indica-se que se faça um quarto ou um terço da dose calculada, o que se refere a cerca de 20 a 30 ml/kg de cristaloides isotónicos, dado em bolus endovenosos durante aproximadamente 10 minutos (Boysen, 2008). Se, ainda assim, não for possível estabilizar o animal, é aconselhado continuar os bolus endovenosos de fluidos de 20 a 30

ml/kg, até estabilização. Deve-se ir sempre avaliar a perfusão do animal, através da frequência cardíaca, TRC, pressão sanguínea, concentração sanguínea de lactato e pressão venosa central. Pode também, fazer-se a medição do *vertebral heart size* (VHS) e da veia cava com uma radiografia torácica e medir o peso do animal (Meeking, 2007). Igualmente, é crucial verificar a taxa de produção de urina, de modo a conferir a actividade renal e a adequação da fluidoterapia. A inadequada produção de urina pode ser devida à baixa volémia, que ainda se mantém, ou por insuficiência renal oligúrica (Panciera, 2006). Neste caso, poderá algaliar-se o animal e se este se encontrar anúrico poderá administrar-se dopamina (Feldman & Nelson, 2004) em baixa dose e em infusão lenta diluída no soro (2-10 µg/kg/min) (Ramsey, 2008).

Feldman e Nelson (2004) propõem uma taxa de fluidos ainda mais drástica, propondo um fluxo inicial de 40 a 80 ml/kg/hora nas duas primeiras horas, seguidas de uma taxa de 90 a 120 ml/kg/dia nas 36 a 48 horas seguintes (Feldman & Nelson, 2004).

O fluido de primeira escolha é o cloreto de sódio a 0.9% comum, pois não contém K⁺ e tem bastante Na⁺, quando comparado com outros fluidos disponíveis (Boysen, 2008). Porém, o uso de Lactato de Ringer não é inapropriado (Kintzer & Peterson, 1997(A)).

Existe uma possibilidade de desmielinização osmótica quando se submete um animal hiponatémico a fluidos ricos em Na⁺, razão pela qual a correcção da hiponatémia não deve exceder os 12 mEq/L por dia, no primeiro dia e os 18 mEq/L nos dois dias seguintes (Boysen, 2008) ou um total inferior a 25 mEq/L nas primeiras 48 horas (Brady, Vite & Drobatz, 1999). No entanto, este protocolo pode não ser suficiente para evitar esta situação (Boysen, 2008), pois no caso de existir situações concomitantes que compliquem a mielinólise, como a hipocalémia ou o mau estado corporal, por exemplo, a taxa de correcção de sódio não deve exceder os 10 mEq/L nas primeiras 24 horas (Brady et al., 1999). Devido a estes factos, seria recomendado que se usasse um outro produto que não o soro salino de 0.9%. Porém, e tendo em conta que a hipercaliémia é frequentemente a alteração que mais ameaça a vida do animal, opta-se usualmente por NaCl 0.9% inicialmente, aconselhando-se, posteriormente, após normalização dos parâmetros electrolíticos, a sua troca para um outro fluido cristalóide isotónico, como o Lactato de Ringer, por exemplo (Boysen, 2008). Com esta abordagem inicial, contraria-se a hipercaliémia, a hiponatémia e a hipoclorémia, assim como se melhora a condição volémica do animal e a perfusão tecidual.

A administração de fluidos deve ser gradualmente diminuída durante alguns dias até à sua interrupção, tendo como base o estado clínico do animal, a sua evolução clínica, a produção de urina e os parâmetros electrolíticos (Kintzer & Peterson, 2009).

11.1.2 – TRATAMENTO DA HIPERCALIÊMIA

A alteração mais preocupante num paciente com doença de Addison aguda é a hipercaliémia, a qual pode ter efeitos seriamente deletérios para o coração. A gravidade da hipercaliémia e a decisão de partir para tratamento de emergência deve basear-se nas alterações do electrocardiograma e não nos valores séricos (Meeking, 2007). Assim, um ECG deve ser realizado para saber se existe o risco de cardiotoxicidade.

O primeiro passo para a resolução da hipercaliémia, é a fluidoterapia com soro cristalóide isotónico, como o soro salino 0.9%. Deste modo, promovemos a diluição do potássio no meio extracelular, para além de promovermos o aumento da TFG e, conseqüentemente, a sua excreção urinária. Ao aumentarmos a volémia do animal, estamos igualmente a corrigir a acidose metabólica existente e, dessa forma, também a incrementar a entrada de potássio para dentro das células (Boysen, 2008).

Se a hipercaliémia for moderada a grave, além da fluidoterapia, pode ser administrada dextrose apenas ou dextrose e insulina (Boysen, 2008).

A administração de um bolus de 0.5 a 1 ml/kg de solução de 25 a 50% de dextrose diluída numa solução salina é, talvez, a forma mais simples de contrariar rapidamente a hipercaliémia (Boysen, 2008). Desta forma estamos, igualmente, a combater a hipoglicémia que afecta cerca de 20% dos casos de HpoAc (Greco, 2007). Ao injectarmos dextrose no paciente, a sua produção de insulina vai aumentar, a qual tem a capacidade de estimular a entrada de potássio para dentro das células. Com esta abordagem estamos a promover uma descida de 0.5 a 1.5 mEq/L por hora da concentração sérica de potássio. E estes efeitos podem perdurar por cerca de 6 horas (Boysen, 2008).

A este protocolo pode adicionar-se insulina regular de acção curta (Meeking, 2007 e Klein & Peterson, 2010 (B)). A dose mais frequentemente utilizada é de 0,25 unidades/kg endovenosamente e o seu efeito começa 15 a 30 minutos após administração e continua-se por 6 horas. No caso de se administrar insulina, é conveniente administrar, também, um bolus de 2g de dextrose a 25% por cada unidade de insulina dada, de modo a contrariar os efeitos hipoglicemiantes da insulina. Após esta toma, o paciente poderá ser colocado numa infusão contínua de dextrose a 5%, nas 6 horas seguintes, ou consoante os valores da glicémia. A hiperglicémia que pode ocorrer estimula a produção de mais insulina endógena, o que vai promover a entrada de mais potássio para as células. Frequentemente, a administração de dextrose deve ser prolongada após o efeito da insulina, visto que estes são animais com tendência a hipoglicémia até ser feita a administração devida de glucocorticóides. Seguidamente a quantidade de dextrose deve ser gradualmente diminuída e retirada (Meeking, 2007). É importante, durante este procedimento, manter os valores da

glicémia sob controlo rigoroso com medições de hora a hora até pelo menos 6 horas após a toma de insulina (Boysen, 2008).

No caso de já existir cardiotoxicidade associada, observando-se uma grave bradicardia e arritmias ventriculares, deve administrar-se gluconato de cálcio a 10% endovenoso na dose de 0.5 a 1.5 ml/kg. Tem efeito cardioprotector na medida em que ajuda a equilibrar os potenciais de acção a nível das células do miocárdio, melhorando a condução eléctrica cardíaca. No entanto, não tem qualquer efeito sobre os níveis séricos de potássio. Deve administrar-se em infusão lenta, durante 10 a 15 minutos e o seu efeito dá-se após 2 a 5 minutos da sua administração, durando 30 a 60 minutos (Meeking, 2007). Os seus efeitos são muito rápidos, mas com uma semi-vida muito curta, devendo ser utilizado em pacientes que requerem estabilização cardíaca imediata, enquanto os outros tratamentos não actuam (a dextrose ou a dextrose com a insulina). Se forem observadas alterações mais graves a nível do ECG, como aumento da bradicardia, elevação do segmento S-T e encurtamento dos complexos QRS deve parar-se a administração de gluconato de cálcio. Esta pode ser retomada a uma taxa mais lenta, assim que as funções cardíacas normalizem (Klein & Peterson, 2010 (B)).

Tal como na situação da administração de insulina, também, neste caso, se deve controlar rigorosamente a actividade cardíaca através do ECG. Quando o traçado electrocardiográfico normalizar deve-se parar a administração de gluconato de cálcio (Meeking, 2007).

Outro método, referido na literatura, que ajuda a diminuir a hipercaliémia, é a administração de bicarbonato de sódio na dose de 1-2 mEq/kg. Este tem a capacidade de levar à entrada de iões potássio nas células através da saída dos iões de hidrogénio que vão quelar-se com o bicarbonato administrado. Também aumenta o nível de sódio, o que é benéfico. O seu efeito inicia-se cerca de uma hora após administração e perdura bastantes horas (Klein & Peterson, 2010 (B)), porém a sua administração tem efeitos adversos (Boysen, 2008).

Em medicina humana tem vindo a ser estudada a capacidade do agonista β 2-adrenérgico albuterol para diminuir a concentração sérica de K^+ . Porém, em animais o seu uso e os potenciais efeitos em pacientes com HpoAc não se encontra estudado, não sendo, então, recomendado (Boysen, 2008).

11.1.3 – TERAPÊUTICA GLUCOCORTICÓIDE

A deficiência glucocorticóide tem um papel muito importante no HpoAc, logo a administração de glucocorticóides exógenos de acção rápida é de crucial importância (Greco, 2012). Com a suplementação em glucocorticóides do paciente com doença de Addison pretendemos melhorar a integridade vascular, a integridade do aparelho digestivo, manter a pressão sanguínea e melhorar a volémia do paciente (Klein & Peterson, 2010 (B)).

Alguns autores consideram que a terapêutica glucocorticóide deve ser realizada o mais rapidamente possível (Boysen, 2008), outros que esta deve ser adiada até estabilização do paciente (Panciera, 2006). A escolha recairá sobre o bom senso do veterinário assistente, tendo em conta o estado do paciente, sabendo que, tanto a fluidoterapia, como a administração de glucocorticóides, nestes casos, não apresenta contra-indicações caso o diagnóstico seja outro (Goy-Thollot, 2010).

No caso em que a toma de glucocorticóides possa ser adiada cerca de uma hora, para a conclusão do teste de estimulação com ACTH, podemos ter outras alternativas como o hemisuccinato de hidrocortisona ou o fosfato de hidrocortisona (2 a 4 mg/kg, IV, q8h ou 0.5 mg/kg/hora), o succinato sódico de metilprednisolona (1-2 mg/kg, IV, q2-6h), ou succinato sódico de prednisolona (4 a 20 mg/kg, IV) (Feldman & Nelson, 2004). Sabe-se que a hidrocortisona tem também actividade mineralocorticóide, tal como o próprio cortisol, o que à primeira vista a torna a opção mais adequada. A prednisolona também possui alguma actividade mineralocorticóide (Herrtage, 2005). As doses parenterais recomendadas de glucocorticóides podem variar consideravelmente. No entanto, aconselha-se sempre uma administração inicial, repetida, normalmente, a cada 2 a 6 horas (Klein & Peterson, 2010 (B)). Esta suplementação deve ser sempre feita em conjunto com a fluidoterapia (Panciera, 2006).

A dexametasona tem como vantagens o poder ser administrada simultaneamente ao teste de ACTH, devido ao seu efeito rápido e ao facto de poder ser administrada por via endovenosa. Para além dos seus efeitos glucocorticóides, aparenta, também, ter um efeito benéfico na protecção da desmielinização osmótica, a qual pode ocorrer na correcção da hiponatremia (Boysen, 2006).

A dose de dexametasona adequada a pacientes em estado agudo de HpoAc carece de estudo em animais, usando-se frequentemente extrapolações das doses usadas em humanos. Porém, são recomendadas doses que variam dos 0.1 mg/kg aos 4 mg/kg.

Boysen (2008), aconselha a dose de 0.25 mg/kg, em pacientes com hiponatremia ligeira e doses até aos 2 mg/kg no caso de pacientes com hiponatremia mais grave (< 125 mEq/L de Na⁺) (Boysen, 2008). Feldman e Nelson (2004), aconselham doses iniciais de 0.5 a 1 mg/kg, com doses subsequentes de 0.05 a 0.1 mg/kg, administradas por via endovenosa, repetidas duas a três vezes ao dia, colocadas no fluido parenteral. Posteriormente, a administração de glucocorticóides pode ser de 0.5 a 2 mg/kg por via endovenosa a cada duas a seis horas (Feldman & Nelson, 2004). Verifica-se, assim, que a dose de dexametasona mais frequentemente utilizada situa-se entre os 0.2 e os 2 mg/kg.

As subsequentes administrações de dexametasona poderão ser efectuadas por via subcutânea a cada 12 horas. No caso de se utilizar a prednisolona esta também pode ser administrada por esta via a cada 6 horas (Panciera, 2006). Quando for tolerado pelo animal,

as administrações são por via oral, e consistem em doses de 0.4 a 0.6 mg/kg de prednisona diariamente. Estas dosagens são diminuídas nos sete a dez dias seguintes, até à dose recomendada de manutenção (Panciera, 2006).

11.1.4 – TERAPÊUTICA MINERALOCORTICÓIDE

Apesar da fluidoterapia ser o passo mais importante no tratamento das alterações electrolíticas do HpoAc e de melhorar o estado clínico do animal, esta deve ser complementada com um tratamento mineralocorticóide (Boysen, 2008). Actualmente, o succinato sódico de Hidrocortisona (HSS) é o único fármaco disponível com actividade glucocorticóide e mineralocorticóide e que se pode administrar parenteralmente (Church, 2004). Com a utilização deste fármaco a hipercaliémia resolve-se mais facilmente, sem necessidade de recorrer a outros tratamentos, como a dextrose e a insulina. A hidrocortisona tem igual potência glucocorticóide e mineralocorticóide, tendo apenas 25% da actividade glucocorticóide da prednisolona/prednisona e menos de 1% da actividade mineralocorticóide do acetato de fludrocortisona. Contudo, na dose correcta e em curto prazo, providencia os efeitos necessários para tratar o quadro clínico agudo do paciente com HpoAc (Church, 2004). Este fármaco consegue colmatar, inclusivamente, a necessidade glucocorticóide do doente de Addison. A dose recomendada é de 0.5 mg/kg/hora administrada endovenosamente e preferencialmente diluída na fluidoterapia. Deve ser administrada até que o animal esteja a comer e a beber normalmente. Nessa altura, a medicação pode passar a ser feita por via oral (Church, 2004).

O pivalato de desoxicorticosterona (DOCP), quando disponível, constitui também uma opção e pode ser usado nos casos agudos. Utiliza-se na dose de 2.2 mg/kg por via intramuscular. Não pode ser administrado endovenosamente, visto ocasionar colapso agudo ou choque do animal (Klein & Peterson, 2010 (B)). Este fármaco não tem efeitos adversos, no caso de se administrar a um animal com a função adrenal normal. Logo, poderá administrar-se, mesmo quando não se possuem os resultados do teste de estimulação com ACTH. Porém, não se encontra comercializado em Portugal.

Quando o paciente se encontra estabilizado e menos debilitado podemos recorrer à medicação oral específica, tal como o acetato de fludrocortisona (0.01 mg/kg BID). Este fármaco é mais utilizado no tratamento de manutenção do HpoAc, visto apenas existir sob a forma de comprimidos.

11.1.5 - HIPOGLICÉMIA

Caso esteja presente hipoglicémia clínica, ela será tratada simultaneamente à hipercaliémia quando se administra a dextrose. Os bolus de 0.5 a 1 ml/kg de 50% de dextrose diluída (4:1) no soro serão suficientes para resolver esta situação (Greco, 2012). No caso de hipoglicémia assintomática basta adicionar dextrose a 5% ou 2.5% ao soro (Klein & Peterson, 2010 (B)).

Se mesmo após tratamento a glicémia persistir baixa, será de considerar outras causas concomitantes, como sépsis ou hepatopatia (Klein & Peterson, 2010 (B)).

11.1.6 – ACIDOSE METABÓLICA

Frequentemente, os pacientes exibem acidose metabólica moderada (HCO_3 ou TCO_2 entre 13 a 17 mmol/L), mas não é frequente a necessidade de actuação clínica, na medida em que ela tem principalmente origem na hipoperfusão e baixa TFG. Assim, a fluidoterapia e a terapêutica glucocorticóide são normalmente suficientes para normalizar o pH sanguíneo. No entanto, se a acidose continuar e for grave ($\text{pH} < 7.1$ ou $\text{HCO}_3 < 12$ mmol/L) poderá proceder-se ao uso de bicarbonato de sódio para antagonizar os seus efeitos. A fórmula para calcular a deficiência em bicarbonato é a seguinte:

$$0.3 \times \text{peso corporal (kg)} \times (24 - \text{o valor de } \text{HCO}_3 \text{ do paciente})$$

Deste resultado, um quarto ou metade é dado nas primeiras duas a quatro horas, após as quais é necessário novas análises. O objectivo é aumentar o pH para 7.2 e o bicarbonato para 12 mmol/L (Klein & Peterson, 2010 (B)).

11.1.7 – TRATAMENTO DE SUPORTE

Além das situações já referidas, poderão ser tomadas outras medidas que visam controlar o quadro sintomatológico do paciente.

O cão com doença de Addison aguda encontra-se frequentemente a vomitar, logo é aconselhável iniciar terapêutica anti-emética, caso o vômito não cesse com o tratamento do HpoAc. E nesse campo temos diversas escolhas, como a metoclopramida, o maropitant e o ondansetron. A metoclopramida tem a vantagem de ser um pró-cinético ajudando à progressão do conteúdo intestinal e prevenindo o *ileus paralyticus*. Administra-se por via subcutânea (SC), intramuscular (IM) ou endovenosa (IV) na dose de 0.2 a 0.5 mg/kg a cada 6 a 8 horas (Ramsey, 2008)

Estes animais podem padecer de ulceração do aparelho digestivo e perda de sangue. Deste modo, também, se recomenda a administração de protectores de mucosa, como o sucralfato, ou os inibidores dos receptores de histamina, como a ranitina ou a famotidina, ou os inibidores da bomba de protões, como o omeprazole. A ranitidina administra-se por via SC ou IV na dose de 2 mg/kg a cada 8 a 12 horas. O omeprazole pode ser administrado por via IV na dose de 0.5 a 1.5 mg/kg a cada 24 horas (Ramsey, 2008). Não é aconselhável a administração de anti-diarreicos (Klein & Peterson, 2010 (B))

No caso da existência de anemia, sobretudo devido à potencial perda de sangue e, caso a sua gravidade justifique, pode recorrer-se a uma transfusão de sangue, com sangue fresco total ou concentrado de hemácias (Klein & Peterson, 2010 (B)).

Como é frequente a existência de lesão do tubo digestivo, com potenciais portas de entrada de infecção e, estando o paciente debilitado, aconselha-se terapêutica profiláctica com um antibiótico de largo espectro (Klein & Peterson, 2010 (B)).

11.2 – TRATAMENTO MANUTENÇÃO

Os pacientes com HpoAc requerem tratamento para o resto da sua vida. Seja no HpoAc primário, no HpoAc secundário ou mesmo no HpoAc atípico, o objectivo do tratamento é a reposição das hormonas em falta. Logo estes animais necessitam de tratamento de manutenção com administrações de glucocorticóides e/ou mineralocorticóides (Kintzer & Peterson, 1997(A) e Kintzer & Peterson, 1997 (B)).

Os animais que padecem de HpoAc primário geralmente mantêm-se bem apenas com a terapêutica mineralocorticóide; porém, isto depende de qual o medicamento utilizado (Kintzer & Peterson, 1997).

Os animais que sofrem de HpoAc secundário respondem bem apenas à terapêutica com glucocorticóides (Kintzer & Peterson, 1997(A)).

Os doentes com Addison atípico constituem um caso mais complexo, pois aqueles que de facto nunca manifestarem alterações electrolíticas, necessitam apenas de suplementação glucocorticóide, mas aqueles outros pacientes que, no decorrer do tempo, manifestam essas alterações, necessitam da suplementação com mineralocorticóides (Kintzer & Peterson, 1997(B) e Klein & Peterson, 2010 (B)).

A terapêutica de manutenção deve iniciar-se quando o animal se encontra estável com a medicação parenteral e quando o quadro sintomatológico deixa de ser evidente, ou seja, quando o cão já não tem vômito, diarreia, fraqueza ou depressão e quando está alerta e com apetite. Requer-se, também, que os parâmetros electrolíticos estejam dentro dos valores normais (Church, 2004 e Feldman & Nelson, 2004).

11.2.1 – TERAPÊUTICA MINERALOCORTICÓIDE

A terapêutica mineralocorticóide a longo prazo pode ser feita com duas substâncias, ou o acetato de fludrocortisona ou o pivalato de desoxicorticosterona (DOCP). Ambas são eficazes na sua função, sendo que o acetato de fludrocortisona apresenta alguma capacidade glucocorticóide, o que frequentemente dispensa a suplementação com estas substâncias. No caso do DOCP, é usualmente necessário adicionar à terapêutica um componente glucocorticóide (Herrtage, 2005).

A escolha de uma ou outra substância varia com factores individuais, como o custo, a disponibilidade do fármaco, a preferência do clínico e até a preferência do cliente (Peterson & Kintzer, 1997).

A hidrocortisona não é elegível para tratamento a longo prazo, uma vez que o rácio de actividade glucocorticóide:actividade mineralocorticóide é de 1:1, o que implica uma dose excessiva de glucocorticóide por cada dose de mineralocorticóide necessária (Scott-Moncrieff, 2011).

Contudo, é essencial que o dono de um paciente com doença de Addison saiba identificar as situações de risco para o seu animal, que saiba qual o quadro sintomatológico do cão com HpoAc agudo e que saiba agir perante tais situações. Nestes casos, é conveniente ter um medicamento glucocorticóide disponível para actuar em caso de crise ou de prevenção (Feldman & Nelson, 2004).

11.2.1.1 – ACETATO DE FLUDROCORTISONA

O acetato de fludrocortisona é um potente corticosteróide que possui actividade quer glucocorticóide, quer mineralocorticóide. É aproximadamente 10 a 15 vezes mais potente que a hidrocortisona em termos glucocorticóides, mas tem uma actividade mineralocorticóide ainda mais forte, sendo cerca de 125 vezes superior à hidrocortisona (Plumb, 2005). É recomendado para o tratamento do HpoAc canino há mais de 20 anos (Feldman & Nelson, 2004).

A dose recomendada para início do tratamento é de 15 a 20 µg/kg/dia (Peterson & Kintzer, 1997), tomado uma vez ou dividido por duas tomas diárias.

A dose deve ser progressivamente ajustada, mediante os valores das análises bioquímicas (ureia e creatinina) e dos parâmetros electrolíticos (K⁺ e Na⁺ séricos). Estas medições devem ser realizadas inicialmente com uma ou duas semanas de intervalo até estabilização do paciente (Peterson & Kintzer, 1997) e a dose deverá ser ajustada aproximadamente 0.05 – 0.1 mg por dia. Quando estáveis, estes mesmos parâmetros deverão ser avaliados a cada 3 a 4 meses. É frequente que nos primeiros 6 a 24 meses a dose necessária aumente

progressivamente (Plumb, 2005), sendo que esta necessidade de maior dosagem pode estar relacionada com a progressiva destruição do córtex adrenal e/ou com alterações na absorção ou na metabolização do medicamento (Feldman & Nelson, 2004).

O acetato de fludrocortisona é normalmente bem tolerado por animais que não sejam sensíveis à substância e, o facto de ser administrado em comprimidos, facilita a sua toma, visto que pode ser feita em casa pelo dono. Desta maneira, também, é mais fácil ajustar a dose (Feldman & Nelson, 2004).

Os seus efeitos adversos estão relacionados com sobredosagem crónica ou com retirada demasiado rápida do medicamento e, podem incluir Pu/Pd, hipertensão, edema ou hipocalémia. Este facto está, sobretudo, relacionado com a sua grande actividade glucocorticóide (Plumb, 2005).

No caso das alterações electrolíticas não serem controláveis, não podemos excluir totalmente a hipótese de má administração e falta de complacência do dono, quer pelos custos, quer pela exigência de administração diária. Por vezes, para ajudar a manter os níveis de sódio dentro do intervalo de referência, pode adicionar-se um pouco de sal à dieta do animal. Alguns autores consideram esta recomendação de grande utilidade, outros não o aconselham (Klein & Peterson, 2010 (B)).

Outra das grandes desvantagens do acetato de fludrocortisona é o seu custo, que se pode tornar inoportável, sobretudo em animais de grande porte (Feldman & Nelson, 2004). Acresce, ainda, o facto desta substância não estar disponível em todos os países, tal como em Portugal, em que não existe acetato de fludrocortisona comercializada.

Se pretendermos efectuar a troca de acetato de fludrocortisona para o DOCP, devemos fazer uma redução da dose durante uns 4 a 5 dias, começando no dia em que se faz a primeira administração de DOCP (Plumb, 2005).

Pode ser necessário adicionar à terapêutica de manutenção um glucocorticóide que, poderá ser prednisona ou prednisolona, na dose de 0.2 a 0.4 mg/kg/dia (Plumb, 2005).

11.2.1.2 – PIVALATO DE DESOXCORTICOSTERONA (DOCP)

O pivalato de desoxicorticosterona é um éster trimetilacetato de desoxicorticosterona que possui actividade mineralocorticóide de longa-acção (Feldman & Nelson, 2004). Actua a nível do túbulo renal distal onde promove a absorção de sódio e a excreção de potássio e hidrogénio (Plumb, 2005).

Existe sob a forma de suspensão aquosa para administração parenteral, IM ou SC (Plumb, 2005).

A dose inicial recomendada é de 2.2 mg/kg por via IM a cada 25 dias. Reavalia-se o animal aos 12 e aos 25 dias após as primeiras duas a três tomas, sobretudo se houver alterações

anteriores na dose. Os parâmetros de avaliação são o Na⁺ e K⁺ séricos, a ureia e também o peso corporal. Pode ser necessário verificar o hematócrito, caso exista anemia (Feldman & Nelson, 2004, Plumb, 2005 e Klein & Peterson, 2010 (B)).

Se aos 12 dias o animal apresentar ainda hiponatrémia e/ou hipercaliémia, deve-se aumentar a dose em 10%, mas se existir hipocalémia e/ou hipernatrémia deve-se diminuir a dose em 5 a 10%. Por outro lado, se apresentar hipercaliémia e/ou hiponatrémia aos 25 dias, é necessário diminuir o intervalo para 23 dias (Plumb, 2005). Isto é, as avaliações ao 12º e 40º dia são usadas para verificar a dose do fármaco e as avaliações ao 25º e ao 50º dia são utilizadas como observação do intervalo de administração (Feldman & Nelson, 2004). É raro aos 12 dias haver alterações bioquímicas que justifiquem o aumento da dose, por isso, e se tal acontecer, é importante considerar a possibilidade da administração não ter sido correctamente efectuada. Se aos 25 dias os parâmetros de avaliação se encontrarem dentro dos intervalos de referência, pode tentar-se aumentar o intervalo de administração por mais um dia a cada ciclo. No entanto, são raros os animais que necessitam de apenas uma injeção a cada mês (Feldman & Nelson, 2004).

É necessária a adição de um glucocorticóide em dose baixa, na medida em que o DOCP não contém actividade glucocorticóide. Pode utilizar-se, inicialmente, a prednisona a 0.22 mg/kg, duas vezes por dia, por via oral (Feldman & Nelson, 2004). Esta dose poderá ser aumentada em situações de stress, e, por vezes, as necessidades de prednisona aumentam 2 a 10 vezes o seu valor fisiológico (Feldman & Nelson, 2004).

O medicamento é geralmente bem tolerado, no entanto, poderá existir irritação no local de injeção. É muito eficaz e, normalmente, não são exigidas muitas alterações à dose recomendada, excepto quando há variação no peso do animal. Este protocolo tem a vantagem face ao acetato de fludrocortisona o facto de as componentes mineralocorticóide e glucocorticóide estarem individualizadas, o que permite um melhor ajustamento das doses (Klein & Peterson, 2010 (B)).

Os efeitos adversos estão relacionados com a sua sobredosagem e podem incluir Pu/Pd, hipernatrémia, hipertensão, edema e hipocalémia e, por vezes, pode ser necessário suplementar o animal com potássio (Plumb, 2005).

Como desvantagens, o DOCP tem um custo elevado, assim como a necessidade de ser administrado parenteralmente (Feldman & Nelson, 2004).

Infelizmente, tal como a fludrocortisona, este medicamento não é comercializado em Portugal.

11.2.2 – TERAPÊUTICA GLUCOCORTICÓIDE

No HpoAc, nem todos os animais necessitam de suplementação crónica com glucocorticóide. Este facto deve-se principalmente à terapêutica escolhida.

Contudo, inicialmente, durante as primeiras 2 semanas, a todos eles é recomendada uma dose glucocorticóide, a qual poderá, ou não, ser descontinuada posteriormente, consoante a estabilização do animal. A dose recomendada de prednisona/prednisolona para reposição hormonal, nestes casos, é de 0.1 a 0.2 mg/kg/dia. As doses mais altas estão ligadas a maior probabilidade de efeitos adversos (Herrtage, 2005).

Segundo Peterson e Kintzer (1997), um terço dos cães a receber suplementação glucocorticóide desenvolvem efeitos adversos, nomeadamente Pu/Pd, relacionados com hiperadrenocorticismio iatrogénico ligeiro. Nestes casos, a dose de prednisona ou prednisolona deverá ser diminuída ou, se necessário, descontinuada.

O tratamento daqueles pacientes que apenas apresentam hipocortisolismo faz-se com terapêutica glucocorticóide e devem ser sujeitos a avaliações três a quatro vezes ao ano. A dose recomendada nestes casos pode ser de 0.25 mg/kg/dia de prednisona (Schaer, 2010).

O acetato de cortisona constitui também, uma boa opção para tratamento a longo prazo do HpoAc, na medida em que possui actividade glucocorticóide e mineralocorticóide. A sua actividade mineralocorticóide é superior à da prednisona e prednisolona. O seu curto tempo de semi-vida e a sua potência glucocorticóide inferior origina menos efeitos adversos. A dose recomendada é de 0.5 a 1 mg/kg, por via oral, uma ou duas vezes por dia, inicialmente, mas pode ser reduzida para 0.5 mg/kg, com administração diária única ou em 2 tomas (Church, 2004).

As doses destes fármacos devem ser ajustadas individualmente, tendo em conta o estado clínico do paciente (Church, 2004).

Relativamente à possível agudização da doença provocada por stress, há-que realçar a situação dos cães de trabalho, como por exemplo os cães de caça. Estes exigem maior cuidado, visto estarem sujeitos a maior desgaste. E, apesar de a actividade física não ser desencorajada, é importante manter um controlo mais apertado, já que os doentes com Addison padecem de hipoglicémia mais facilmente. Portanto, em dias que se preveja maior actividade, a dose glucocorticóide deve ser duplicada (Feldman & Nelson, 2004).

10.3 – POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES

A principal complicação que poderá ocorrer do tratamento do HpoAc está relacionada com sobredosagem de glucocorticóides e com o desenvolvimento de Cushing iatrogénico. Normalmente, tal situação é facilmente solucionada com a diminuição ou descontinuação da

terapêutica com glucocorticóides (Kintzer & Peterson, 1997(B)). No entanto, pode haver desenvolvimento de Pu/Pd apenas com a fludrocortisona e, nesses casos, caso a diminuição da dose não resolva a questão, poderá ser necessário mudar a terapêutica para o DOCP.

Se durante o tratamento de manutenção de HpoAc primário aparecer Pu/Pd, três passos devem ser seguidos, são eles:

- diminuir ou retirar a suplementação com sal na dieta, caso esta esteja a ser feita;
- diminuir a dose de prednisona ou prednisolona para 0.1 a 0.2 mg/kg/dia ou retirar o fármaco completamente;
- se possível e necessário trocar a administração de fludrocortisona para DOCP.

Caso a situação não se resolva, deve-se fazer um painel bioquímico em busca de potenciais situações concomitantes, como a insuficiência renal ou a diabetes mellitus (Kintzer & Peterson, 1997(B)).

Outras complicações possíveis e descritas são a insuficiência renal aguda e a desmielinização osmótica (Meeking, 2007).

A insuficiência renal aguda desenvolve-se devido à hipotensão, hipoperfusão dos tecidos e mau funcionamento do miocárdio que se gera no HpoAc e, que se pode traduzir em lesões renais (Meeking, 2007).

A desmielinização osmótica foi primariamente descrita em humanos em 1959 e, em medicina veterinária, em 1994 (Klein & Peterson, 2010 (B)). Esta resulta da rápida correção da hiponatremia, que não permite a adaptação das células cerebrais, originando um descontrolo no equilíbrio electrolítico no fluido envolvente das mesmas. Esta situação está mais relacionada com o grau de aumento do sódio num período de 24 horas, do que, num período de uma hora ou duas (Boysen, 2008). Os pacientes que se encontram em hiponatremia crónica (> de 48 horas) são mais susceptíveis, pois as suas células cerebrais já se adaptaram a esse estado, através da alteração da translocação de solutos. Contudo, as células necessitam de cerca de uma semana para re-alterar essas condições, e, quando existe a rápida entrada de sódio, o fluido extracelular torna-se hipertónico, quebrando esse equilíbrio osmótico. Há, então, perda de fluido pelas células cerebrais, resultando em desidratação destas, edema intramielínico, quebra da barreira hemato-encefálica e degenerescência dos oligodendrócitos (Brady, Vite & Drobotz, 1999), levando a atrofia osmótica da camada mielínica dos axónios, dificultando a transmissão dos impulsos nervosos e a sua relação com as restantes células envolventes (Boysen, 2008). A esta situação, também, se dá o nome de mielinólise (Meeking, 2007).

Esta desmielinização causa alterações e sinais neurológicos generalizados, como depressão, fraqueza, diminuição da sensibilidade, disfagia e ataxia que progride para quadriparesia e hipermetria. Frequentemente, os sinais clínicos apenas se observam alguns

dias após a correção da hiponatremia, contudo podem ser observadas alterações, mais precocemente, através de ressonância magnética (Klein & Peterson, 2010 (B)).

No entanto, no caso de se observarem alterações clínicas devido à hiponatremia num paciente, é recomendada uma mais rápida correção do nível de sódio, pois o risco de hiponatremia e de edema cerebral é superior ao da desmielinização osmótica (Boysen, 2008).

O uso de mineralocorticóides no tratamento agudo não é muito aconselhado, visto poder agravar esta situação, já que vai gerar um aumento, ainda mais rápido, do nível de sódio. É possível tratar com sucesso, utilizando apenas glucocorticóides e fluidoterapia, iniciando-se a terapêutica mineralocorticóide apenas quando o animal se encontra estabilizado (Meeking, 2007).

Apesar da aparente gravidade, é comum a total recuperação desta situação (MacMillan, 2003), apesar de esta poder demorar semanas a meses (Klein & Peterson, 2010 (B)).

12 – PROGNÓSTICO E SEGUIMENTO

O prognóstico para animais com HpoAc primário a fazer tratamento de manutenção é excelente, excepto aqueles cuja etiologia da situação é neoplásica.

Ambos os protocolos de tratamento existentes são eficazes (Kintzer & Peterson, 1997(B)) e, qualquer que seja o escolhido, o objectivo é ter um animal saudável, com o quadro clínico controlado e os parâmetros sanguíneos dentro dos intervalos de referência. Se tal, nem sempre é possível, pelo menos, tem-se como objectivo, obter um animal cuja sintomatologia esteja sob controlo e faça a sua vida normal. Segundo Kintzer e Peterson (1997) os cães diagnosticados com esta doença e em tratamento sobrevivem cerca de 5 anos, sendo que a causa da doença, os sinais apresentados ou o tipo de tratamento não foram relevantes para este tempo médio de sobrevivência (Kintzer & Peterson, 1997 (B)).

Os pacientes com Addison típico, requerem uma avaliação geral a cada seis meses, em que há repetição dos parâmetros bioquímicos mais importantes, tais como o Na⁺ e K⁺ séricos (Rijnberk, 1997).

Os animais que apresentam o painel electrolítico normal constituem um desafio. Os animais com doença de Addison atípica requerem a repetição das análises e controlo mais apertado, para se poder colmatar as alterações electrolíticas rapidamente, caso estas surjam (Kintzer & Peterson, 1997(B)). Os pacientes com HpoAc secundário também devem ser avaliados três a quatro vezes ao ano (Klein & Peterson, 2010 (B)). Contudo, nestes casos, o prognóstico está relacionado com a evolução da lesão que causou a doença (Rijnberk, 1997).

Finalizando, não se pode esquecer que uma das componentes mais importantes para o sucesso de qualquer terapêutica a longo prazo, é a complacência entre dono e médico veterinário e entre dono e seu animal.

PARTE III – ESTUDO DE 6 CASOS DE HIPOADRENOCORTICISMO PRIMÁRIO CANINO

I – INTRODUÇÃO

O HpoAc primário canino resulta de uma insuficiência das glândulas adrenais, a qual se encontra, frequentemente, relacionada com a destruição da própria glândula. A causa desta destruição é normalmente idiopática ou auto-imune, no entanto, por vezes, pode resultar da medicação efectuada para o hiperadrenocorticismos, sendo que, neste caso, a doença se denomina de HpoAc iatrogénico (Feldman & Nelson, 2004). Porém, independentemente da sua etiologia, esta é uma doença relativamente rara, não sendo comum na prática clínica.

O seu quadro sintomatológico é devido a uma insuficiente produção de glucocorticóides e de mineralocorticóides pelo córtex da glândula adrenal. Estas substâncias são importantes para o funcionamento de vários departamentos orgânicos, o que leva a que o HpoAc, ou seja Doença de Addison, tenha uma panóplia de sintomas possíveis e inespecíficos. O maior dilema nesta doença é o seu diagnóstico, pois não apresenta sinais patognomónicos, exigindo do médico veterinário um certo índice de suspeita para a doença, ou um decurso de diagnóstico ligeiramente mais complexa. Este é um factor um pouco desvantajoso, visto ser uma situação que, normalmente, se apresenta sob a forma aguda, precisando de uma rápida actuação, de modo a salvaguardar a sobrevivência do animal. Contudo, após diagnóstico e instauração da terapêutica correcta, tem um prognóstico favorável.

Este estudo prático tem como alvo 6 casos clínicos do Hospital Escolar da FMV entre 2008 a 2012.

II – MATERIAL E MÉTODOS

Foram recolhidos 6 casos clínicos relativos a HpoAc primário os quais foram confirmados através de teste de estimulação com ACTH.

As histórias pregressas e curso clínico foram recolhidos e estão descritos no anexo 1. Após esta primeira abordagem, efectuaram-se análises clínicas, como o hemograma, o leucograma, as análises bioquímicas, medição da ureia, da creatinina, da glicémia e da ALT e, o ionograma, o qual inclui o sódio, potássio e cloro. Realizaram-se testes de diagnóstico adequados, nomeadamente o teste de estimulação com ACTH e instituiu-se a terapêutica necessária. Após estabilização, foram consideradas as complicações que os pacientes

vieram a apresentar, quer por medicação incorrecta, ou com necessidade de ajustamento, quer por efeitos adversos da dita medicação.

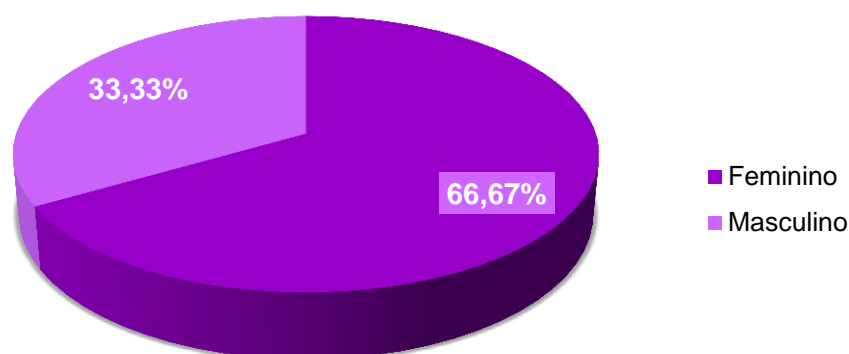
Para a análise estatística foi usado o programa informático IBM SPSS 16.0, da Softonic. Foram utilizados parâmetros estatísticos descritivos, como a média, desvio padrão, frequência absoluta e frequência relativa, cujos resultados são apresentados como média e desvio padrão.

III – RESULTADOS

1 – CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A amostra obtida é de 6 casos, sendo que destes cerca de 67% são fêmeas e cerca de 33% são machos, como se observa no gráfico 2.

Gráfico 2 - Frequências relativas do sexo da amostra em estudo.



A idade dos pacientes da amostra variou entre os 4 e os 10 anos. A média de idades foi de 6 anos \pm 2 (Anexo 2).

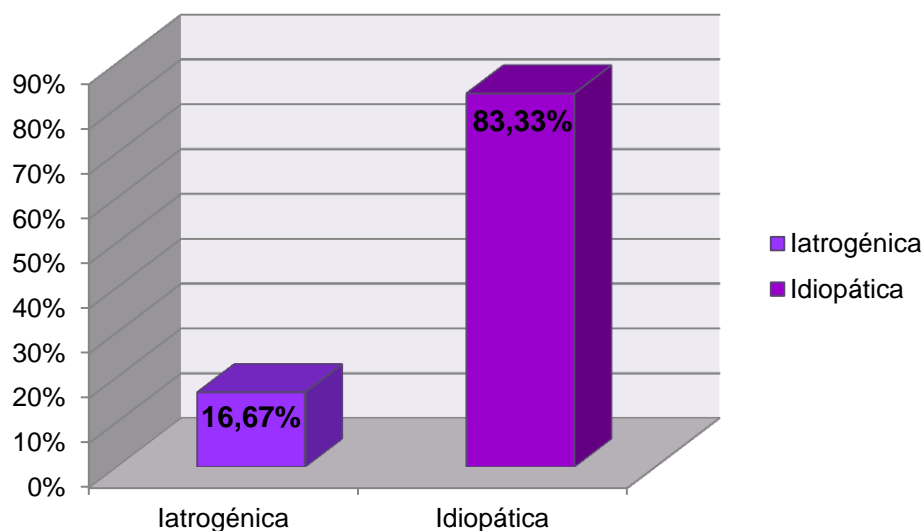
Os seus pesos variaram entre os 6,5 quilogramas (Kgs) e os 36 kgs, apresentando uma média de 18 \pm 11.5 (Anexo 3).

Cerca de 50% dos cães deste estudo são de raça indeterminada, existindo também um Pastor de Shetland, um Teckel e um Terrier Russo Preto, constituindo cada cerca de 16,7% da amostra (Anexo 4). E do total de animais, apenas um era esterilizado, perfazendo uma percentagem de cerca 16,7% (Anexo 5).

2 – ANAMNESE E EXAME FÍSICO

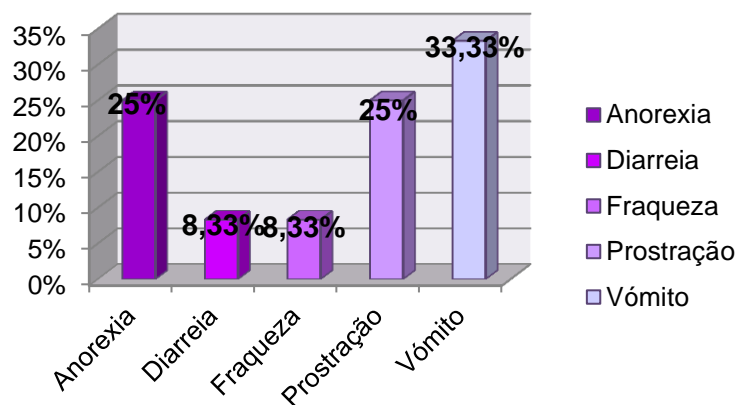
Depois de recolhida a história clínica dos animais deste estudo, através de questionário e diálogo com os proprietários dos animais, observa-se que cerca de 80% dos casos apresentam HpoAc Primário Idiopático, enquanto 17% têm causa iatrogénica (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Frequências relativas das causas de Hipoadrenocorticismo Primário neste estudo.



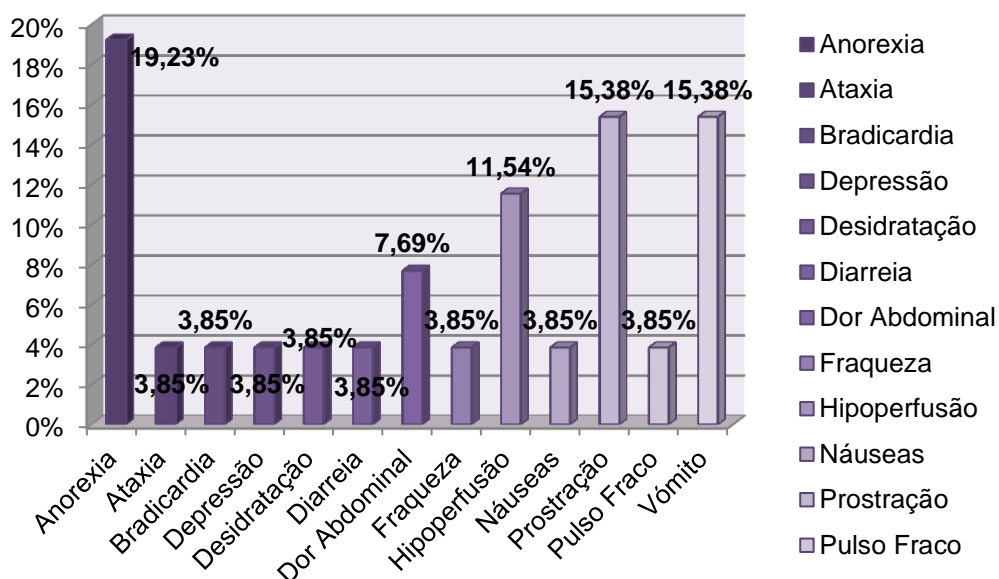
Os estímulos iatrotrópicos mais frequentes destes animais foram o vômito, a anorexia e a prostração (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Estímulos iatrotrópicos apresentados pelos animais em estudo.



A anorexia (19%), o vômito (15%) e prostração (15%) são de longe os sinais apresentados mais comuns, sendo que a hipoperfusão, também, é frequente com uma percentagem de cerca de 11% (Gráfico 5).

Gráfico 5 – Frequências relativas dos sinais apresentados na consulta pelos animais incluídos neste estudo.



3 – EXAMES COMPLEMENTARES

Os resultados das análises hematológicas, bioquímicas e do ionograma são apresentados nas tabelas 5, 6 e 7.

Tabela 5 - Resultados hematológicos da amostra em estudo.

Parâmetro	Média ± Desvio Padrão	Mínimo/Máximo	Intervalo de Referência
Hematológico			
Hematócrito (%)	50,35 ± 4,87	45,5 / 59	37 - 55
Hemoglobina (g/dL)	17,13 ± 2,1	15,4 / 21,2	12 -18
Leucócitos (x 10 ³ /μL)	11,4 ± 3,67	8,14 / 16,3	6 -17
Linfócitos (μ/L)	2432,2 ± 1100,7	1547 / 4238	1000 - 4800
Neutrófilos			
segmentados (μ/L)	7008,2 ± 3023,8	4393 / 10582	3000 - 11500
Monócitos (μ/L)	894,2 ± 647,63	289 / 1716	150 - 1350
Eosinófilos (μ/L)	1047 ± 582,33	286 / 1630	100 - 1250

Ao observar os resultados hematológicos obtidos pode verificar-se que estes se encontram no geral dentro dos intervalos de referência, existindo apenas um valor máximo de hematócrito que se encontra ligeiramente elevado. De notar, também, a ausência de leucograma de stress.

Tabela 6 - Resultados dos parâmetros bioquímicos da amostra em estudo.

Parâmetro Bioquímico	Média ± Desvio Padrão	Mínimo/Máximo	Intervalo Referência
Ureia (mg/dL)	158 ± 89	73 / 319	0 - 54
Creatinina (mg/dL)	2,39 ± 1,67	1,10 / 5,69	0,5 - 1,4
ALT (U/L a 37°)	106,1 ± 62,2	39 / 178	10,0 - 94
Glicémia (mg/dL)	74 ± 31	32 / 119	80 - 120

Contrariamente aos resultados hematológicos, os resultados bioquímicos apresentam-se, na sua maioria, acima dos intervalos de referência. Pode-se observar aumento dos parâmetros renais, nomeadamente da ureia e creatinina e, aumento da ALT (parâmetro relativo ao fígado). Por outro lado, a média de valores da glicémia encontra-se diminuída face aos valores de referência.

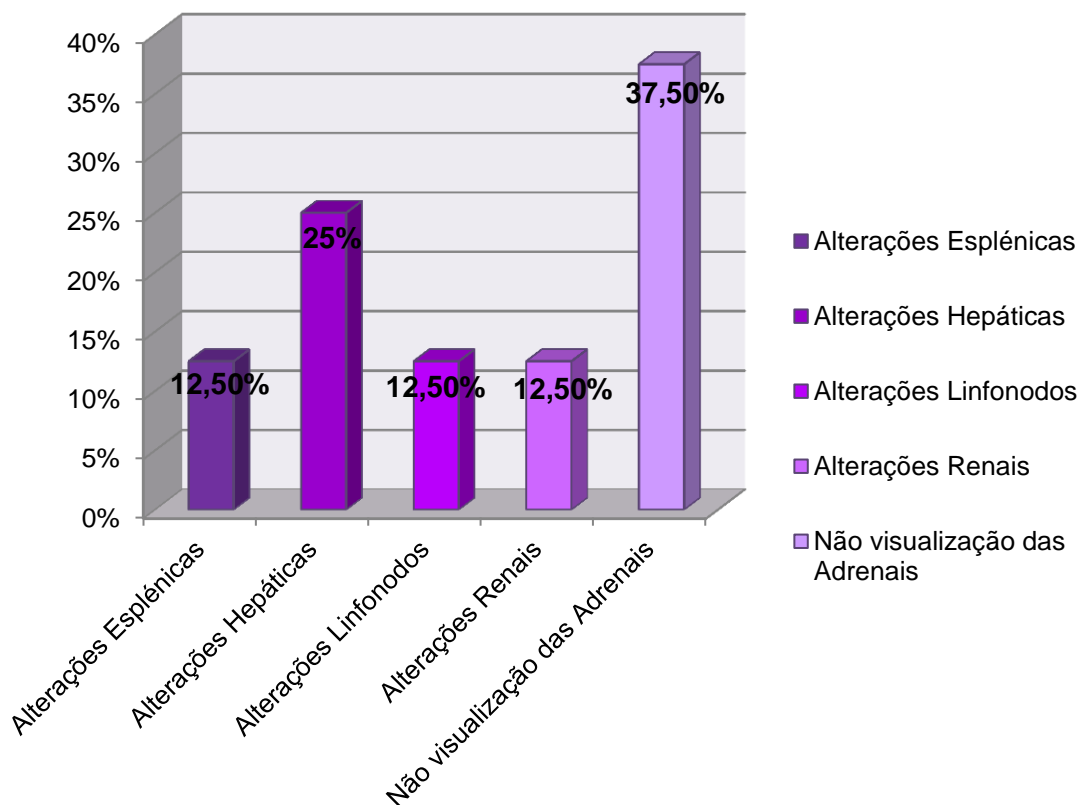
Tabela 7 - Resultados do ionograma da amostra em estudo.

Ionograma	Média ± Desvio Padrão	Mínimo/Máximo	Intervalo Referência
Sódio (Na ⁺)(mmol/L)	136 ± 7	131 / 150	144 - 160
Cloro (Cl ⁻) (mmol/L)	108 ± 7	99 / 118	109 - 122
Potássio (K ⁺) (mmol/L)	7,5 ± 0,7	6,6 / 8,5	3,5 - 5,8
Rácio Na/K	18,2 ± 1,7	15,8 / 20	27 - 40

Observando os resultados do ionograma verifica-se que os valores de Na⁺ e Cl⁻ se encontram, no geral, abaixo dos valores de referência. Também os valores do rácio Na/K se encontram abaixo do intervalo de referência. No entanto, os valores de K⁺ situam-se acima dos valores de referência.

Na maioria dos animais em estudo foi, igualmente, realizada ecografia abdominal, tendo as suas alterações sido registadas e seguidamente apresentadas no gráfico 6.

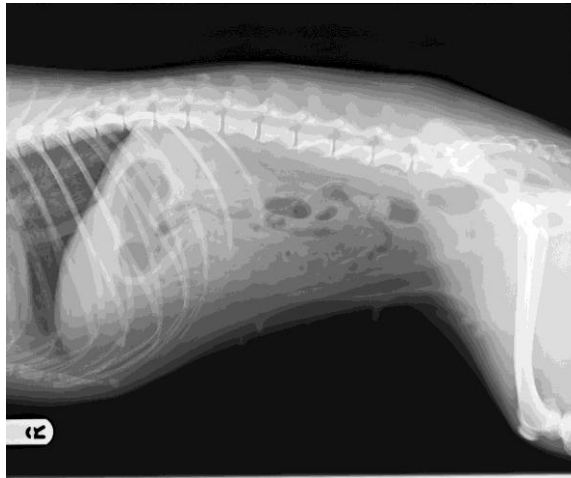
Gráfico 6 - Frequências relativas das alterações ecográficas observadas na amostra em estudo.



Verifica-se que a alteração mais comum, com 37,5% de frequência, é a não visualização das adrenais, o que nos leva a supor que o seu tamanho estivesse bastante diminuído. A nível de alterações esplénicas observou-se diminuição do tamanho do baço; a nível do fígado, também diminuição do tamanho do órgão e diminuição da sua ecogenecidade; quanto aos rins, verificou-se diminuição da ecogenecidade do córtex renal. No que se refere aos linfonodos abdominais, observou-se linfadenomegália.

Em termos de radiografia, apenas foi realizada uma radiografia abdominal a um dos animais e é a imagem que seguidamente se apresenta:

Figura 4 - Radiografia abdominal de um paciente com Addison (foto gentilmente cedida pelo departamento de Imagiologia do Hospital Escolar da FMV-UTL).



Observando a imagem, não se verificam alterações dignas de registro.

4 – TESTE DE ESTIMULAÇÃO COM ACTH

Nas amostras de sangue colhidas para teste, observou-se que todos os resultados, seja do T0 (cortisol basal sérico) ou do T1 (cortisol sérico uma hora pós-ACTH), ficaram abaixo dos 1 µg/dL. A tabela 8 apresenta os valores obtidos.

Tabela 8 – Valores de cortisol sérico pré e pós-ACTH apresentados pelos animais da amostra em estudo.

Teste de Estimulação com ACTH	Média ± Desvio Padrão	Mínimo / Máximo	Intervalo de Referência
T0 (µg/dL)	0,251 ± 0,186	0,097 / 0,457	0,5 - 5,5
T1 (µg/dL)	0,259 ± 0,190	0,108 / 0,472	5,0 - 17,0

Verifica-se que a média do nível de cortisol basal sérico é de cerca de 0,25 µg/dL e que a média do nível de cortisol uma hora pós-ACTH é de cerca de 0,26 µg/dL.

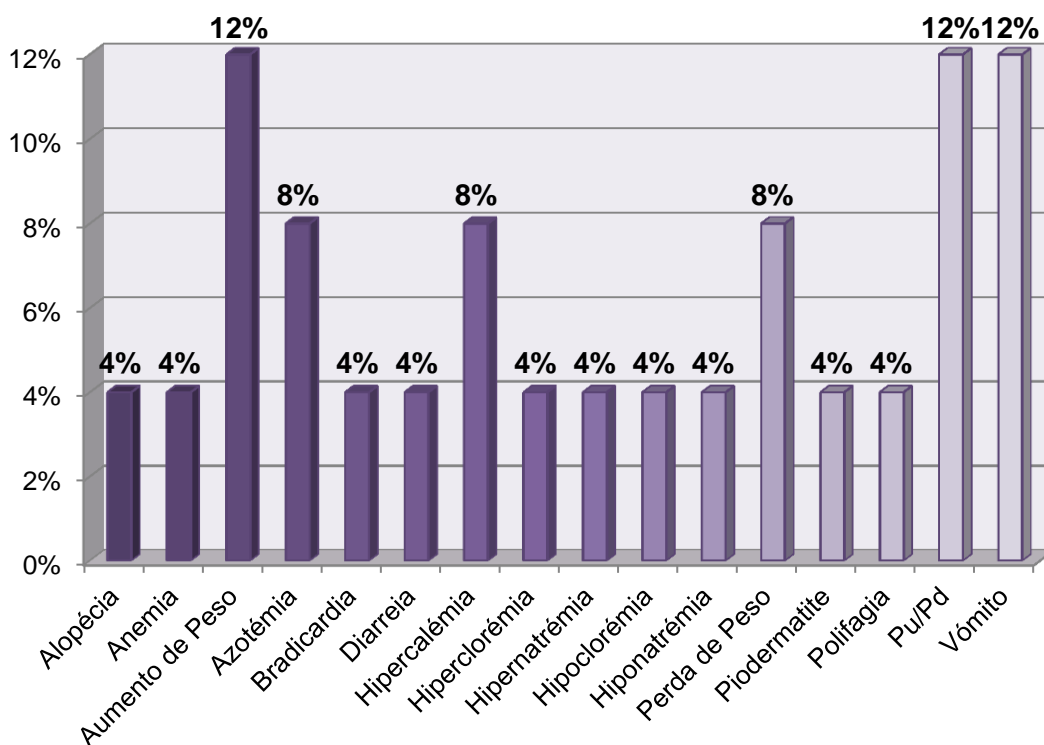
5 – COMPLICAÇÕES

Após os resultados dos exames complementares e, fundamentalmente, dos testes de ACTH, confirmarem o diagnóstico de HpoAc, estes animais, ficaram internados para estabilização e monitorização. Foi-lhes instituída fluidoterapia, administrado um glucocorticóide injectável (dexametasona) e iniciada a terapêutica com fludrocortisona. Alguns animais necessitaram de tratamento sintomático, com anti-eméticos, como a metoclopramida, e protectores de mucosa gástrica (ranitidina ou famotidina).

Quando o seu quadro sintomatológico se encontrava controlado, foi-lhes dado nota de alta, com medicação oral, um glucocorticóide, a prednisolona ou prednisona e, um mineralocorticóide, a fludrocortisona.

As complicações, aqui referidas, são alterações que ocorreram após o animal ter regressado a casa.

Gráfico 7 – Frequências relativas das complicações apresentadas pela amostra em estudo após alta clínica.



Segundo o gráfico acima exposto, verifica-se que as alterações mais comuns foram o aumento de peso, a poliúria/polidipsia (Pu/Pd) e o vômito, as quais apresentam frequência relativa de 12%.

IV – DISCUSSÃO

Este estudo prático foi baseado numa amostra bastante pequena, apenas 6 animais. Como tal, as conclusões que se podem tirar são sempre um pouco relativas, não podendo existir uma extrapolação muito fiável para a população geral.

Segundo Peterson, Kintzer e Kass (1996), a maioria (70%) dos cães afectados pelo HpoAc Primário são fêmeas, neste estudo comprova-se tal facto, visto que houve cerca de 67% de fêmeas (Gráfico 2). No entanto, era esperado que a maioria dos afectados fossem cadelas esterilizadas (Feldman & Nelson, 2004), o que não se verificou, correspondendo a maioria (cerca de 84%) a animais inteiros (Anexo 5).

Esta doença afectar animais com variadas idades (Peterson et al., 1996) podendo se manifestar em animais de idade jovem e até animais mais velhos. Contudo, é mais frequente o aparecimento em animais jovens a meia-idade, sendo diagnosticados frequentemente aos 4 ou 5 anos de idade (Peterson et al., 1996 e Feldman & Nelson, 2004). No caso deste estudo verificou-se que a média se ficou pelos 6 anos de idade (Anexo 2), o que se enquadra na média apresentada na literatura consultada apesar de ultrapassar um pouco. Este facto poderá estar relacionado com o decurso insidioso da doença e com a destruição gradual do córtex adrenal, que leva a que a sintomatologia só se revele mais tarde.

A distribuição dos pesos não se apresentou muito consistente, apresentando uma média de 18 kgs. Os pesos apresentados foram 6,5 kg, 10,4 kg, 12,9 kg, 15,4 kg, 29 kg e 36 kg (Anexo 3).

Quanto às raças, na revisão bibliográfica refere-se a predisposição das raças Dogue Alemão, Caniche, West Highland White Terrier, Cão de Água Português, Bearded Collie, Rottweiler, Soft Coated Wheaten Terrier, Springer Spaniel, Basset Hound, Nova Scotia Duck Tolling Retriever e São Bernardo (Peterson et al., 1996, Feldman & Nelson, 2004 e Thompson et al., 2007). No entanto, tendo em conta que a amostra deste estudo era bastante pequena, a maioria dos cães eram de raça indeterminada, visto constituírem a maioria da população canina geral (Anexo 4).

Todos os casos deste pequeno estudo são relativos a HpoAc Primário, não existindo nenhum caso de HpoAc Secundário. O Addison Primário tem como etiologia mais comum a atrofia idiopática do córtex adrenal. Com este estudo, esse facto foi corroborado, visto que mais de 80% dos casos apresentou HpoAc Primário Idiopático, existindo apenas cerca de 17%, o qual corresponde a um animal apenas, cuja causa foi iatrogénica (Gráfico 3). Este animal fazia tratamento para Hiperadrenocorticismo com trilostano e desenvolveu insuficiência adrenal, apesar desta substância ser considerada mais segura que o mitotano

e de a dose administrada ser a recomendada. É relatado na literatura, que no caso de etiologia iatrogênica apenas 5% dos animais desenvolvem insuficiência adrenal completa, ou seja com deficiente produção de glucocorticóides e mineralocorticóides (Herrtage, 2005). Contudo neste caso, assim se verificou, o que torna a situação não muito comum.

A grande maioria dos animais deste estudo apareceram à consulta em estado agudo da doença, ficando quase todos internados com fluidoterapia e terapêutica adequada, sendo que apenas um foi para casa com medicação. Os sinais que levaram a que os donos se apercebessem da situação e os levassem à consulta, foram sobretudo sinais inespecíficos, nomeadamente o vômito, a anorexia e a prostração (Gráfico 4). Segundo a literatura consultada, os sinais clínicos mais comuns são a letargia (95%), a anorexia (90%), a fraqueza muscular (75%), o vômito (75%), a perda de peso (50%) e a desidratação (45%) (Greco, 2007). Posto isto, pode afirmar-se que esta pequena amostra está de acordo com estes autores, tendo em conta que os sinais mais comuns foram a anorexia (19%), o vômito (15%) e a prostração (15%) (Gráfico 5). A perda de peso não foi descrita pelos donos como sinal evidente e a fraqueza muscular verificou-se em apenas um dos animais (3,85%). A desidratação apenas se manifestou num dos animais. No entanto, o TRC aumentado e as mucosas hiperémicas, foram agrupados como sinais de hipoperfusão e endotoxémia, e neste caso foram mais comuns, apresentando uma taxa de 11,5%. Além deste, também a dor abdominal foi um pouco mais frequente, com cerca de 7,7%. Segundo Greco (2007), o abdómen agudo apresenta uma incidência de 8%, o que se encontra bastante próximo do valor desta amostra (Greco, 2007). A bradicardia e pulso fraco apenas foram observados num animal (Gráfico 5). Estes sinais, juntamente com a desidratação, são considerados comuns na doença de Addison, principalmente a bradicardia, que se encontra associada à hipercaliémia. Seria expectável haver uma maior incidência destes sinais nestes animais.

Após análise dos resultados laboratoriais, verificou-se que a nível de hemograma não existiam alterações dignas de registo, sem que os animais apresentassem sequer anemia ligeira não regenerativa, como está descrito em 25% dos casos de Addison (Peterson et al., 1996). No entanto, verificou-se a ausência de leucograma de stress na maioria dos casos, a qual é uma situação muito comum na doença de Addison (Church, 2004 e Scott-Moncrieff, 2011). Um animal com a função adrenal normal responde ao stress com a produção de glucocorticóides, os quais têm a capacidade de diminuir a quantidade de linfócitos em circulação. Como tal, neste caso, em que as contagens de linfócitos se encontravam normais, corrobora-se a insuficiente produção de glucocorticóides (Tabela 5). Segundo Feldman e Nelson (2004), 80% dos animais com HpoAc primário têm contagens linfocitárias normais (Feldman & Nelson, 2004).

Os parâmetros bioquímicos no geral estão de acordo com a literatura e com a descrição do HpoAC. As alterações clássicas mais frequentes são a hipercaliémia, a hipoclorémia e a

hiponatremia (Peterson et al., 1996, Kintzer & Peterson, 1997 (A), Feldman, & Nelson, 2004, Greco, 2007, Scott-Moncrieff, 2011) as quais se verificam na amostra deste estudo (Tabela 7). O valor médio de Na^+ sérico apresentado pelos animais foi de 136 mmol/L, o valor médio de Cl^- apresentado foi de 108 mmol/L e o valor médio de K^+ ficou nos 6.6 mmol/L (Tabela 7). Com este valor seria de esperar um maior número de animais com alterações cardíacas, nomeadamente bradicardia, mas esta apenas foi relatada num único caso, como se pode ver no gráfico 5 (Feldman & Nelson, 2004 e Greco, 2007).

A média de valores de rácios Na/K apresentada pela amostra foi de 18,2 (Tabela 7). Na literatura está descrito que um rácio de Na/K inferior a 24 é sugestivo de HpoAc, desta forma, esta média de valores apresentada pela amostra em estudo é uma forte indicação de HpoAc primário. É, portanto, muito sugestivo que estes animais, com estes valores de ionograma, padecessem de insuficiente produção de glucocorticóides (Adler et al., 2007 e Nielsen et al., 2008).

Dos restantes parâmetros bioquímicos analisados, nomeadamente a ureia, creatinina, ALT e a glicémia, nenhum apresentava a média de valores no intervalo de referência (Tabela 6), verificando-se, contudo, uma grande amplitude entre os valores da glicémia desta população em estudo. A ureia e creatinina aumentadas revelam uma situação muito frequente na doença de Addison, que é a azotémia pré-renal. Tem uma incidência, nos casos de HpoAc primário que varia de 66 a 95%, consoante os autores (Greco, 2007 e Klein e Peterson, 2010 – (A)).

O aumento de enzimas hepáticas, como a ALT e a AST, está descrito em cerca de 30 a 50% dos casos (Kintzer & Peterson, 1997(A), Greco, 2007 e Scott-Moncrieff, 2011). Não se conhece causa exacta para este aumento, mas supõe-se que seja, também, uma consequência da hipovolémia e hipoperfusão dos órgãos, neste caso, do fígado (Peterson et al., 1996). Nesta amostra, a média dos valores de ALT ficou acima do valor máximo do intervalo de referência (Tabela 6).

A hipoglicémia está também descrita nos casos de doença de Addison, e pode afectar até cerca de 22% dos pacientes com HpoAc primário (Feldman & Nelson, 2004). Nesta amostra tal, também, se verificou (Tabela 6). No entanto, existiu uma grande amplitude de valores, existindo dois animais que estavam hipoglicémicos aquando da sua admissão no Hospital, como se observa no anexo 1.

Apenas se teve acesso ao ECG de um animal, em que este demonstrou complexos QRS anómalos e ausência de ondas P, sinais comuns relacionados com hipercaliémia. Neste caso, o animal exibia franca hipercaliémia, com 7,1 mmol/L de K^+ sérico (anexo 1).

A maioria dos animais deste estudo foram submetidos a uma ecografia abdominal. A alteração mais frequente e que é fortemente indicativa de HpoAc primário foi a não observação das adrenais, o que permite deduzir, que as mesmas estejam com um reduzido

tamanho, o que leva a que não sejam identificáveis ao exame. Outras alterações observadas foram o aumento dos linfonodos mesentéricos, com 12,5% de incidência e alterações hepáticas, nomeadamente microhepatia e diminuição da ecogenicidade hepática, as quais se verificaram em 25% dos casos em estudo (Gráfico 6). São relativamente comuns estas alterações (Adler et al., 2007) e poderão estar relacionadas com a hipoperfusão dos órgãos ou com alguma doença concomitante (Klein & Peterson, 2010 (A)).

Em termos de diagnóstico imagiológico, poderiam ter sido efectuadas radiografias de tórax, de modo a observar sinais de desidratação, e, possivelmente abdominais, visto que, frequentemente, os estímulos iatrotópicos são sinais digestivos. Contudo, a apenas um dos casos se realizou radiografia abdominal. No entanto, não evidenciou alterações dignas de registo (Figura 4), apesar de na bibliografia estas serem consideradas muito frequentes (Mélia et al., 1999).

Para diagnóstico definitivo foi realizado o teste de estimulação com ACTH. Todos os animais apresentaram um nível de cortisol basal sérico abaixo do intervalo de referência, apresentando um valor médio de 0,25 µg/dL (Tabela 8). Tal também se verificou com o nível de cortisol pós-ACTH, em que estes apresentaram um valor médio cerca de 0,26 µg/dL (Tabela 8). Deste modo comprovou-se a capacidade insuficiente da glândula adrenal de produzir glucocorticóides.

Segundo Javadi et al (2006), novos parâmetros de avaliação estão já disponíveis na medicina veterinária, em que se avalia o rácio cortisol/ACTH e aldosterona/renina. Porém, em medicina veterinária, os custos são uma limitação muito frequente, o que leva a que estes testes, não sejam efectuados na maioria das vezes.

O tratamento instituído foi o correcto nestes casos, sendo o ponto chave a fluidoterapia. Contudo, um dos animais foi colocado com soro Lactato de Ringer, que, nesta situação, não constitui a melhor opção, sobretudo quando existe soro NaCl 0.9% disponível (Anexo 1). Na bibliografia consultada (Feldman & Nelson, 2004) é recomendado que se efectue ECG, medição da glicémia e produção de urina a cada trinta minutos (Figura 3). É, também, aconselhada a repetição das análises bioquímicas e do hemograma a cada quatro a seis horas. Porém, na realidade clínica da medicina veterinária portuguesa, tal não é possível, visto existirem muitas limitações financeiras à execução de exames e procedimentos m.

Após o internamento, foram concedidas altas clínicas aos pacientes, nas quais, foram recomendadas medicações para efectuar em casa e a longo prazo, nomeadamente glucocorticóide e mineralocorticóide. O glucocorticóide fornecido variou entre a prednisona e a prednisolona e o mineralocorticóide foi o acetato de fludrocortisona, o qual não é comercializado em Portugal. Foi recomendado um glucocorticóide, para administrar em

situações de stress, a apenas um dos animais (Anexo 1). Considera-se, no entanto, que esta recomendação deva ser feita a todos os pacientes.

De todas as alterações observadas após a alta, a maioria era uma recidiva da doença ou à necessidade de ajustamento da medicação (Gráfico 7). A anemia, a azotémia, a bradicardia, a diarreia, a hipercalemia, a hipoclorémia, a hiponatremia, a perda de peso e o vômito são afecções que podem indicar que a doença ainda não está bem controlada. Por outro lado, alterações como a hiperclorémia e a hipernatremia, podem indicar sobredosagem mineralocorticóide. Complicações como a alopecia, o aumento de peso, a piodermatite, a polifagia e Pu/Pd, são, geralmente, situações que advêm da administração de glucocorticóides, exigindo neste caso uma diminuição na dose recomendada. Deste painel de complicações as três mais frequentes foram o aumento de peso dos animais, a Pu/Pd, que pode estar relacionada com a administração de glucocorticóides e, o vômito, o qual pode estar relacionado com descompensação da doença de Addison ou com outra afecção digestiva independente (Gráfico 7). A questão do aumento de peso dos animais é um pouco discutível, na medida em que não houve acesso à classificação dos animais quanto à sua composição corporal no momento de hospitalização, apesar de não ser descrita perda de peso, mau estar corporal ou magreza como sinais clínicos. Desta forma, o aumento de peso dos pacientes poderá dever-se, de facto, à medicação glucocorticóide ou, apenas, à retoma do peso fisiológico adequado.

Todos os animais se encontram a ser seguidos no Hospital Escolar da FMV. Sabe-se que dois deles faleceram, de doença não relacionada com o Addison, e que, os outros quatro se encontram medicados e controlados, sendo sujeitos a análises de controlo periódicas.

V – CONCLUSÃO

Podemos concluir que os sinais clínicos desta doença são de facto inespecíficos e vagos, manifestando-se sobretudo a nível digestivo. Exige uma certa intuição do médico veterinário, pois sinais como vômito, depressão ou anorexia, podem ser compatíveis com inúmeros diagnósticos diferenciais.

Certos sinais clínicos são visivelmente comuns, como a azotémia pré-renal, presente em todos os casos, a ausência de leucograma de stress e as alterações clássicas do ionograma. O rácio Na/K é uma medida, também, sem custos e sem complexidade de realização, que pode indiciar fortemente um diagnóstico de HpoAc primário, sobretudo quando inferior a 24 (Adler et al, 2007). Todas estas alterações são relativamente fáceis de obter e são uma forte indicação de doença de Addison para o médico veterinário, devendo encaminhá-lo para o passo seguinte que é o teste de estimulação com ACTH. Este teste é indispensável para o diagnóstico desta doença. Outros testes endócrinos começam a surgir e são já utilizados em medicina veterinária, mas os seus custos elevados e complexidade de recolha e medição, tornam-nos proibitivos na prática clínica portuguesa.

Com esta pequena amostra, pode-se afirmar que o HpoAc, apesar de ser uma doença que coloca a vida do animal em risco e que se pode manifestar de forma tão agressiva, tem um bom prognóstico. Porém, necessita de uma boa relação do dono com o médico, pois exige medicação diária crónica e vigilância permanente do animal pelo dono, exigindo que os donos cumpram rigorosamente as indicações dadas pelo médico veterinário. Contudo, quando correctamente identificado e tratado, é facilmente controlável e como se pode ver pelos resultados, os animais têm um bom tempo de sobrevivência pós-doença e com boa qualidade de vida.

BIBLIOGRAFIA

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 American Veterinary Medical Association*, 208, 85-91.

Burton, S., DeLay, J., Holmes, A., Somerville, C., Eye, J., Shaw, D., Wack, O., Hanna, P. (1997) Hypoadrenocorticism in young related Nova Scotia duck tolling retrievers, *Canine Veterinary Journal*, 38, 231-234.

Kintzer, P., Peterson, M. (1997) Primary and Secondary Canine Hypoadrenocorticism, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27, 349-357. (A)

Kintzer, P. P., Peterson, M. E. (1997) Treatment and long-term follow-up of 205 dogs with Hypoadrenocorticism, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11, 43-49. (B)

Rjinberk, A. (1997) Adrenals. *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats* (1ªed) (pp.61-93) Holanda: Kluwer Academic Publishers.

Tidwell, A., Penninck, D., Besso, J. (1997) Imaging of Adrenal Gland Disorders, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27, 237-253.

Barthez, P. Y., Nyland, T. G., Feldman, E. C. (1998) Ultrasonography of the Adrenal Glands in the Dog, Cat and Ferret, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 28, 869-885.

Syme, H. M., Scott-Moncrieff, J. C. (1998) Chronic hypoglycaemia in a hunting dog due to secondary hypoadrenocorticism, *Journal of Small Animal Practice*, 39, 348-351.

Watson, A.D.J., Church, D.B., Emslie, D.R., Foster, S.F. (1998) Plasma cortisol responses to three corticotrophic preparations in normal dogs, *Australian Veterinary Journal*, 76, 255-257.

Brady, C. A., Vite, C. H., Drobatz, K. J. (1999) Severe neurologic sequelae in a dog after treatment of hypoadrenal crisis, *Journal of American Veterinary Medical Association*, 215, 222-225.

Melián, C., Stefanacci, J., Peterson, M. E., Kintzer, P. P. (1999) Radiographic Findings in Dogs With Naturally-Occurring Primary Hypoadrenocorticism, *Journal of the American Animal Hospital Association*, 35, 208-212.

Platt, S. R., Chrisman, C. L., Graham, J., Clemmons, R. M. (1999) Secondary hypoadrenocorticism associated with craniocerebral trauma in a dog, *Journal of the American Animal Hospital Association*, 35, 117-122.

Rose, B.D., Post, T. (2001) Hipercaliémia. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders* (5ª ed) (pp: 696-745) EUA: McGraw Hill.

Schaer, M., Halling, K. B., Collins, K. E., Grant, D. C. (2001) Combined hyponatremia and hyperkalemia mimicking acute hypoadrenocorticism in three pregnant dogs, *Journal of American Veterinary Medical Association*, 218, 897-899.

Herrgesell, E.J., Mattoon, J.S., Nyland, T.G., Wisner, E.R., (2002) Adrenal Glands. *Small Animal Diagnostic Ultrasound* (2ª ed.) (pp.196-205) EUA: 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, 643-647.
- Saito, M., Olby, N. J., Obledo, L., Gookin, J. L. (2002) Muscle Cramps in Two Standard Poodles With Hypoadrenocorticism, *Journal of the American Animal Hospital Association*, 38, 437-443.
- Famula, T.R., Belanger, J. M., Oberbauer, A. M. (2003) Heritability and complex segregation analysis of hypoadrenocorticism in the standard poodle, *Journal of Small Animal Practice*, 44, 8-12.
- Macmillan, K. (2003) Neurologic complications following treatment of canine hypoadrenocorticism, *Canine Veterinary Journal*, 44, 490-492.
- Chapman, P. S., Kelly, D. F., Archer, J., Brockman, D. J., Neiger, R. (2004) Adrenal necrosis in a dog receiving trilostane for the treatment of hyperadrenocorticism, *Journal of Small Animal Practice*, 45, 307-310.
- Church, D. B. (2004) Canine Hypoadrenocorticism. *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* (3^a ed.). (pp. 172-180) England: British Small Animal Veterinary Association.
- Dyce, K. M., Sack, M. O., Wensing, C.J.G. (2004) Glândulas Endócrinas. *Tratado de Anatomia Veterinária* (3^a ed.) (pp.208-213) Rio de Janeiro: Elsevier.
- Feldman, E. C., Nelson, R. W., (2004) Hypoadrenocorticism (Addison's disease) *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction* (3^a ed.) (pp. 394-439) EUA: Elsevier
- Herrtage, M. E., (2005) Hypoadrenocorticism. *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (6^a ed.) (pp. 1612-1622) EUA: Elsevier
- Kemppainen, R. J., Behrend, E. N., Busch, K. A. (2005) Use of compounded Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) for adrenal function testing in dogs, *Journal of American Animal Hospital Association*, 41, 368-372.
- Labelle, P., De Cock, H. E. V. (2005) Metastatic tumors to the adrenal glands in domestic animals, *Veterinary Pathology*, 42, 52-58.
- Plumb, D.C. (2005) *Plumb's Veterinary Drug Handbook* (5^a Ed) EUA: Blackwell Publishing Professional
- Ramsey, I., Herrtage, M. (2005) Laboratory diagnosis of adrenal diseases. *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology* (2^aed.) (pp.278-292) England: BSAVA
- Rockwell, J. L., Monroe, W. E., Tromblee, T. C. (2005) Spontaneous hypoadrenocorticism in a dog after a diagnosis of hyperadrenocorticism, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19, 255-258.
- Chase, K., Sargan, D., Miller, K., Ostrander, E. A., Lark, K.G. (2006) Understanding the genetics of 5r4yautoimmune disease: two loci that regulate late onset Addison's disease in Portuguese Water Dogs, *Internacional Journal of Immunogenetics*, 33, 179-184.
- DiBartola, S. P. (2006) Disorders of sodium and water: Hypernatremia and Hyponatremia. *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice* (3^a ed.) (pp. 47-79) EUA: Saunders Elsevier.

Guyton, A. C., Hall, J. E., (2006) Hormonas Adrenocorticais. *Tratado de Fisiologia Médica* (11ª ed) (pp.944-960) Rio de Janeiro: Elsevier

Javadi, S., Galac, S., Boer, P., Robben, J. H., Teske, E., Kooistra, H. S. (2006) Aldosterone-to-renin and Cortisol-to-Adrenocorticotrophic hormone ratios in healthy dogs and dogs with primary hypoadrenocorticism, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 556-561.

Kooistra, H. S. (2006) *Pitfalls in the Diagnosis of Hypoadrenocorticism in Dogs*. Comunicação efectuada no Congresso Mundial World Small Animal Veterinary Association (WSAVA).

Oberbauer, A. M., Bell, J.S., Belanger, J.M., Famula, T. R. (2006) Genetic evaluation of Addison's disease in the Portuguese Water Dog, *BMC Veterinary Research*, 2, 1-7.

Pancier, D. L. (2006) Fluid Therapy in Endocrine and Metabolic Disorders. *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice* (3ª ed.) (pp. 484-486) EUA: Saunders Elsevier.

Riesen, C., Lombard, C. W. (2006) ECG of the Month, *Journal of American Veterinary Medical Association*, 229, 1890-1892.

Adler, J. A., Drobotz, K. J., Hess, R. S. (2007) Abnormalities of Serum Electrolyte Concentrations in Dogs with Hypoadrenocorticism, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 1168-1173.

Cunningham, J. G., Klein, B. G. (2007) Endocrine Glands and their function. *Textbook of Veterinary Physiology* (428-464) China: Elsevier Saunders

Greco, D. S. (2007) Hypoadrenocorticism in Small Animals, *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22, 32-35.

Hughes, A. M., Nelson, R. W., Famula, T. R., Bannasch, D. L. (2007) Clinical features and heritability of hypoadrenocorticism in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers: 25 cases (1994-2006), *Journal of American Veterinary Medical Association*, 231, 407-412.

Lennon, E. M., Boyle, T. E., Hutchins, R. G., Friedenthal, A., 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: 123 cases (2000-2005), *Journal of American Veterinary Medical Association*, 231, 413-416.

Martin, L.G., Behrend, E.N., Mealey, K.L., Carpenter, D.M., Hickey, K.C. (2007) Effect of low doses of cosyntropin on serum cortisol concentrations in clinically normal dogs, *American Journal of Veterinary Research*, 68, 555-560.

Meeking, S. (2007) Treatment of acute adrenal insufficiency, *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22, 36-39.

Thompson, A. L. Scott-Moncrieff, J. C., Anderson, J. D. (2007) Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985-2005), *Journal of American Veterinary Medical Association*, 8, 1190-1194.

Adamantos, S., Boag, A. (2008) Total and ionized calcium concentrations in dogs with hypoadrenocorticism, *The Veterinary Record*, 163, 25-26.

Boysen, S. R. (2008) Fluid and Electrolyte Therapy in Endocrine Disorders: Diabetes Mellitus and Hypoadrenocorticism, *Veterinary Clinics of Small Animal Practice*, 38, 699-717.

Daminct, S. (2008, Abril) *How to recognize Addison's disease in dogs: "The Great Pretender"*. Comunicação apresentada na Conferência Veterinária Europeia Voorjaarsdagen, Amesterdão, Holanda.

Lathan, P., Moore, G. E., Zambon, S., Scott-Moncrieff, J.C. (2008) Use of a low dose ACTH stimulation test for diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs, *Journal of veterinary internal Medicine*, 22, 1070-1073.

Nielsen, L., Bell, R., Zoia, A., Mellor, D. J., Neiger, R., Ramsey, I. (2008) Low ratios of sodium to potassium in the serum of 238 dogs, *The Veterinary Record*, 162, 431-435.

Ramsey, I. (2008) *Small Animal Formulary (6ªEd.)* Inglaterra: British Small Animal Veterinary Association.

Ramsey, I. K., Richardson, J., Lenard, Z., Tebb, A. J., Irwin, P. J. (2008) Persistent isolated hypocortisolism following brief treatment with trilostane, *Australian Veterinary Journal*, 86, 491-495.

Gow, A. G., Gow, D. J., Bell, R., Simpson, J. W., Chandler, M. L., Evans, H., Berry, J. L., Herrtage, M. E., Mellanby, R. J. (2009) Calcium metabolism in eight dogs with hypoadrenocorticism, *Journal of Small Animal Practice*, 50, 426-430.

Kintzer, P.P., Peterson, M. E. (2009) Hypoadrenocorticism, *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV* (14ª ed) (pp.231-235) EUA: Elsevier Saunders

Messinger, J.S., Windham, W.R., Ward, C.R. (2009) Ionized Hypercalcemia in Dogs: A Retrospective Study of 109 Cases (1998-2003), *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 514-519.

Goy-Thollot, I. (2010, Outubro) *Endocrine Emergencies: Addisonian Crisis*. Comunicação apresentada na Conferência Veterinária do Sul da Europa em Barcelona, Espanha.

Klein, S. C., Peterson, M. E. (2010) Canine hypoadrenocorticism: Part I, *Canine Veterinary Journal*, 51, 63-69. (A)

Klein, S. C., Peterson, M. E. (2010) Canine hypoadrenocorticism: Part II, *Canine Veterinary Journal*, 51, 179-184. (B)

Kook, P. H., Grest, P., Raute-Kreinsen, U., Leo, C., Reusch, C. E. (2010) Addison's disease due to bilateral adrenal malignancy in a dog, *Journal of Small Animal Practice*, 51, 333-336.

Schaer, M. (2010, Outubro) *The Atypical Addison's Dog*. Comunicação apresentada na conferência veterinária do Sul da Europa (SEVC), Barcelona, Espanha.

Wenger, M., Mueller, C., Kook, P.H., Reusch, C.E. (2010) Ultrasonographic evaluation of adrenal glands in dogs with primary hypoadrenocorticism or mimicking diseases, *Veterinary Record*, 167, 207-210.

Mogicato, G., Layssol-Lamour, C., Conchou, F., Diquelou, A., Raharison, F., Sautet, J., Concordet, D. (2011) Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in healthy dogs, repeatability, reproducibility, observer-dependent variability, and the effect of bodyweight, age and sex, *Veterinary Record*, 168, 130.

Scott-Moncrieff, C. (2011) A doença de Addison no Cão, *Veterinary Focus*, 21, 19-26.

Seth, M., Drobatz, K.J., Church, D.B., Hess, R.S. (2011) White blood cell count and the sodium to potassium ratio to screen for Hypoadrenocorticism in dogs, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 1351-1356.

Snead, E., Vargo, C., Myers, S. (2011) Glucocorticoid-dependent hypoadrenocorticism with thrombocytopenia and neutropenia mimicking sepsis in a Labrador Retriever dog, *Canine Veterinary Journal*, 52, 1129-1134.

Cohen, T. A., Feldman, E. C. (2012) Comparison of IV and IM formulations of synthetic ACTH for ACTH stimulation tests in healthy dogs, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26, 412-414.

Greco, D. S. (2012) Pituitary Deficiencies, *Topics in Companion Animals Medicine*, 27, 2-7.

ANEXOS

Anexo 1 – Tabela resumo dos casos clínicos que constituem a amostra do estudo prático.

Nome	Estrela	Goa	James	Té	Akira	Elza
Data	06-03-2012	07-02-2012	09-03-2012	27-10-2010	09-12-2008	19-03-2010
Sexo	F	F	M	F	M	F
Estado Fértil	inteira	esterilizada	inteiro	inteira	inteiro	inteira
Raça	Indeterminada	indeterminada	Teckel	Pastor Shetland	Indeterminada	Terrier Russo Preto
Condição Actual	viva	viva	vivo	viva	vivo	?
Idade	6 anos	7 anos	?	10 anos	4 anos	6 anos
Peso (kg)	6.5	29	10.4	12.9	15.4	36
Etiologia	idiopática	idiopática	iatrogénica (trilostano)	idiopática	idiopática	
Estímulo latrotrópico	vómito/fraqueza	prostração/anorexia	vómito e prostração	vómito e prostração	vómito e anorexia	diarreia/anorexia
EEG						
Excesso de Peso			X			
TRC				> 4seg		
Temperatura		36.2º	38,1º			
Mucosas	Pálidas			hiperémicas		hiperémicas
Bradycardia				x		
Dor Abdominal	X					
Desidratação			6%			
Náuseas			X			
Pulso fraco					X	
Sinais						
Anorexia	X	x		x	x	x
Vómito	X		x	x		x
Dor Abdominal	X					x
Fraqueza	X					
Prostração		x	x	x		X
Depressão			X			
Ataxia/Desequilíbrio	X					
Polifagia						
PU/PD						
PAS	156/76					
Hipoperfusão	x			x		x
Diarreia						X
Laboratoriais						
Hemograma						
Hemoconcentração					X	
Anemia						
Leucograma de Stress						

Anexo 1 (Continuação)

Plaquetas						
Bioquímicas						
Ureia mg/dL	107	73		191	153	319
Creatinina mg/dL	1.4	2.4	1.5	5.69	1.92	1.75
ALT (U/L a 37°)	39	94		56.7	163	178
Glicemia (mg/dL)	32	83	119	70	68	
Acidose Metabólica		X	X			
Ionograma						
Sódio (mmol/L)	131	136 -	132	134	134	150
Potássio (mmol/L)	7.1	7.1	6.6	8	8.5	7.5
Cloro (mmol/L)	99	111 n	112	104	101	118
Na/K	18	18.8	20	16,75	15,76	20
Densidade Urinária				N		
Imagiologia						
Eco						
Hipoplasia Adrenais	x	x		x		
Microhepatia		x				
Baço diminuído		x				
Cortex renal Hiperecogênico		x				
Hipocogecidade Hepática				x		
Linfadenomegália Abdominal						X
Rx			x torácico	x abdominal		
Teste ACTH	T1 < 1ug/dL	T1 < 1ug/dL	T0 e T1 < 1 ug/dL	T0:2.7 nmol/L; T1: 3 nmol/L	T0:5.5 nmol/L T1:5.5nmol/L	T0:12,7nmol/L T1:13.1 nmol/L
ECG		QRS anômalos e ausência de P				
Tratamento Agudo						
Internamento	2 dias		3 dias	2 dias	1/2 dia	3 dias
Fluidoterapia NaCl	x	x	X	X		X
Fluidoterapia LR					X	
Dexametasona	x	x	X	x		X
Prednisolona					10 mg BID	X
Fludrocortisona	x	x			3/4 cp BID	
Suplemento Glucose	x					
Ranitidina			X			X
Amoxicilina+Ác. Clavulânico			X			
Clorocil			X			
Omeprazol 20					1 cp SID	X
Famotidina 20						

Anexo 1 (Continuação)

Manutenção						
Prednisona		1.25 mg cada 3 dias	5 mg BID			6.75 mg SID
Prednisolona	1.25 mg QUOD			3,75 mg SID		
Fludrocortisona	3/4 cp BID	3 cp BID	1/4 cp BID	2+ 1/4 cp BID	1 + 1/2 cp BID	10 cp SID
Córtico SOS				X		
Famotidina			10 mg SID	10 mg SID		
Sal na dieta	x					X
Sucralfato	x					
Complicações						
Perda de Peso	x				x	
Pu/Pd	x	x		x		
Vômito	x				x	
Azotemia	x	x				
Hipernatremia	x					
Hiperclorémia	x					
aumento de peso		x		x		x
Polifagia		x				
Hipercaleiemia				x	X	
Bradycardia				x		
Alopécia				x		
Vômito				x	x	
Diarreia				x		
Anemia					x	
Piodermatite					x	
Hiponatremia					x	
Hipoclorémia					x	
Recidiva de crise de Addison				X	X (associada a stress)	X

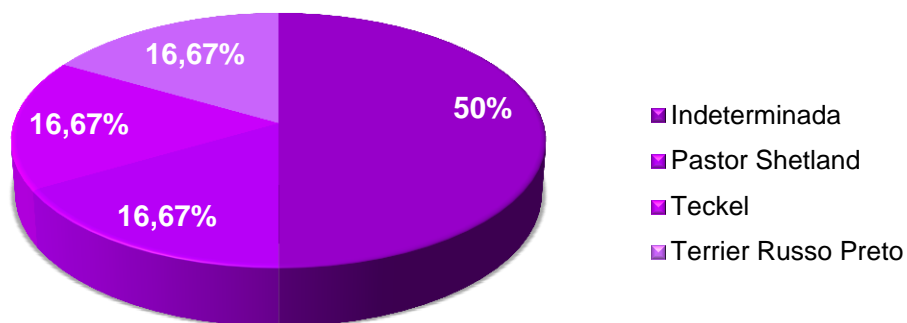
Anexo 2 – Idade dos animais da amostra em estudo.

	Média ± Desvio Padrão	Mínimo / Máximo
Idade (Anos)	6 ± 2	4 / 10

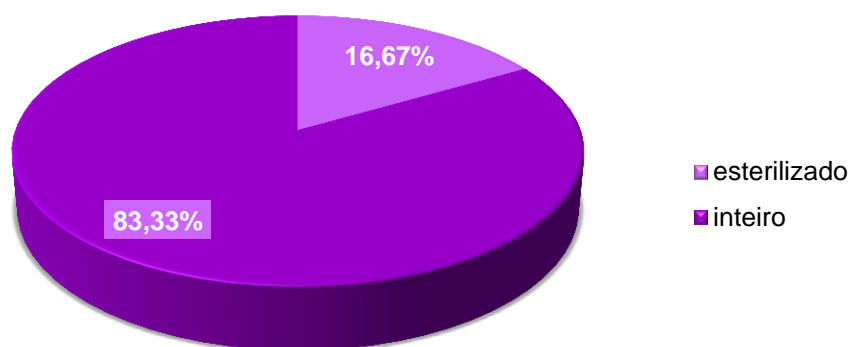
Anexo 3 – Peso dos animais da amostra em estudo.

	Média ± Desvio Padrão	Mínimo / Máximo
Peso (Kgs)	18.37 ± 11.5	6.5 / 36

Anexo 4 – Frequências relativas das raças dos animais da amostra em estudo.



Anexo 5 – Frequência relativa dos animais esterilizados da amostra em estudo.



Anexo 6 – Autorização de publicação das figuras 1 e 2.



Dear Miss Mendes

We hereby grant you **permission** to reprint the material below at no charge **in your thesis** subject to the following conditions:

1. If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, **permission** must also be sought from that source. If such **permission** is not obtained then that material may not be included in your publication/copies.
2. Suitable acknowledgment to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

“This article was published in Publication title, Vol number, Author(s), Title of article, Page Nos, Copyright Elsevier (or appropriate Society name) (Year).”
3. Your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form.
4. Reproduction of this material is confined to the purpose for which **permission** is hereby given.
5. This **permission** is granted for non-exclusive world **Portuguese** rights only. For other languages please reapply separately for each one required. **Permission** excludes use in an electronic form other than submission. Should you have a specific electronic project in mind please reapply for **permission**.
6. Should your thesis be published commercially, please reapply for **permission**.

Kind regards

Steph Norton :: Rights Associate :: Global Rights :: **ELSEVIER**
T: **+44 (0)1865 843325** :: F: **+44 (0)1865 853333**
E: s.norton@elsevier.com