

HIPOADRENOCORTICISMO EM CÃES: RELATO DE CASO

KLASSMANN, Gabriela Ressel¹
GUSSO, Ana Bianca Ferreira²

RESUMO

O presente relato descreve um caso de hipoadrenocorticismos (HA) em uma fêmea canina, da raça Maltês, de dois anos de idade, atendida em uma clínica médica veterinária situada na cidade de Cascavel – Paraná e acompanhada por uma segunda clínica veterinária após fechamento de diagnóstico. A paciente apresentava inicialmente tremores, êmese, diarreia, letargia e uma hipotermia de 34° graus. Sendo inicialmente tratado para insuficiência renal aguda (IRA), pois apresentou níveis de ureia e creatinina altas. A paciente se manteve algumas semanas internada, não se alimentava sozinha e se apresentava apática. Foi realizado um exame de imagem do tórax, onde a paciente apresentou microcardia, entrando em Crise Addisoniana logo em seguida. Após ter o quadro de crise revertido, foi realizado um ecocardiograma, onde o mesmo não obteve nenhuma alteração além da microcardia, sendo suspeitado então de hipoadrenocorticismos. A paciente começou a ser tratada imediatamente com dexametasona e prednisolona pois ainda se apresentava instável pela crise, apresentando então uma melhora. Diante disso foi dosado o cortisol basal, onde o mesmo se apresentou abaixo dos valores de referência, não sendo possível a realização do teste de diagnóstico de estimulação com ACTH. Iniciou-se o tratamento logo após essa melhora, apresentando então, resultados positivos diante da suspeita clínica e se encontrando sob tratamento até o presente momento com acetato de fludrocortisona.

PALAVRAS-CHAVE: mineralocorticoides, doença de Addison, glicocorticoides.

1. INTRODUÇÃO

O hipoadrenocorticismos é uma endocrinopatia rara, a qual mimetiza os sinais de outras doenças e apresenta difícil diagnóstico, podendo ser subdividido em primário, secundário e iatrogênico. É resultado de uma destruição das camadas do córtex adrenal, resultando na deficiência dos glicocorticoides e dos mineralocorticoides (principalmente cortisol e aldosterona respectivamente).

Afeta cães adultos (4-5 anos de idade), com maior predisposição em fêmeas e incomum em gatos, e na maioria das vezes, os animais acabam indo à óbito antes do diagnóstico definitivo. Quando há a associação de sinais clínicos em sua forma mais grave (hipotermia, hipotensão, bradicardia e hipocalcemia), inicia-se a Crise Addisoniana, na qual o animal entra em estado de choque pela sua incapacidade de adaptação às exigências circulatórias e calóricas. Durante condições de stress, hipoglicemia e hipercalemia podem afetar o ritmo cardíaco e a situação hemodinâmica do paciente, agravando ainda mais a situação clínica do mesmo.

Para diagnosticá-la definitivamente deve ser feito um teste de estimulação com ACTH, é realizado uma mensuração sérica do cortisol antes e após a estimulação. Pacientes que possuem essa enfermidade não responderão ao teste, mantendo o resultado inalterado na segunda dosagem. O tratamento crônico é baseado na reposição de glicocorticoides e mineralocorticoides, dependendo de qual classificação de HA que o paciente apresenta.

¹ Aluna do curso de Medicina veterinária do Centro Universitário FAG. E-mail: gabriela-klassmann@hotmail.com

² Professora do Curso de Medicina veterinária do Centro Universitário FAG. E-mail: anabiancagusso@gmail.com

Desta forma, o objetivo do presente relato visa difundir informação sobre essa insuficiência adrenocortical que possui manifestações clínicas inespecíficas e semelhantes a demais alterações em outros sistemas.

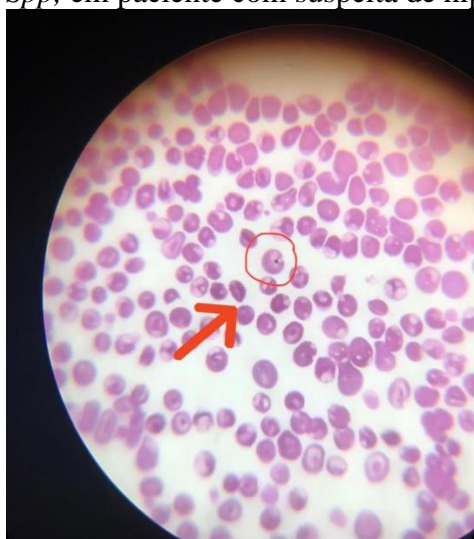
2 RELATO DE CASO

Foi atendida em uma clínica veterinária situada na cidade de Cascavel- Paraná um cão, fêmea, da raça Maltês de 2 anos e meio de idade, com a queixa de tremores, apatia, êmese, fezes pastosas e hiporexia há dois dias. Durante a anamnese foi relatado hipotermia de 34°C, mucosas hipocoradas, desidratação leve, presença de dor abdominal e cansaço fácil. Devido ao estado clínico da paciente, optou-se pela internação da mesma e também foram solicitados exames complementares como hemograma completo e bioquímicos séricos (ureia, creatinina, ALT, AST e FA) e ultrassonografia abdominal para auxílio no diagnóstico. Dentre os resultados obtidos, a ureia se apresentou aumentada (159 mg/dL) junto à creatinina (2,29 mg/dL), suspeitando-se então, de insuficiência renal aguda. Iniciou-se fluidoterapia com suplementação de Glicose (5%) juntamente com ondasetrona (1mg/kg BID, IV). Ao exame ultrassonográfico apresentou gastrite, enterite e hepatomegalia, sendo administrado logo em seguida Ornitol (1ml/kg IV). Dois dias após, a paciente se alimentou sozinha com Royal Canin Recovery® e os exames de bioquímica sérica foram repetidos sem apresentar nenhuma alteração. Desta forma, a paciente recebeu alta médica.

Três dias após a tutora relatou tremores, êmese e diarreia, sendo solicitados novamente exames laboratoriais nos quais notaram-se leucocitose, linfocitose, monocitose e ureia levemente elevada. Para o controle da êmese, administrou-se ondasetrona, como tratamento residencial prescreveu-se Giardicid suspensão 0,5 ml/kg a cada 12 horas por 5 dias. Passados dois dias do último retorno à clínica, a paciente retornou, pois encontrava-se em anorexia, continuava com tremores, êmese e diarreia, sendo novamente internada e mantida em fluidoterapia, com novo exame ultrassonográfico sem demais alterações. Em novo hemograma e exames bioquímicos séricos, não houveram demais alterações e a leucocitose persistia, solicitando também exame de urinálise devido o diagnóstico de IRA, a qual apresentou glicosúria, leucocitúria, corpos cetônicos, pH ácido, e com uma cruz para bactérias. Iniciou-se novo protocolo terapêutico com Ceftriaxona (20mg/kg BID, IV), metronidazol (15mg/kg BID, IV-lento), ondasetrona (1mg/kg BID, IV), dexametasona (1mg/kg SID, IV). Paciente permaneceu internada por cinco dias apresentando pouca melhora, hiporexia, êmese e diarreia, devido às circunstâncias de desnutrição, iniciou-se a nutrição parenteral obtendo ótimos resultados, volta do apetite e redução da êmese, sendo liberada para casa com metronidazol (VO).

Após 5 dias em casa, paciente foi encaminhada para outro colega, com recidiva das mesmas queixas anteriores além de perda de peso progressiva, desidratação e evolução da hipotermia com dor à palpação abdominal. Houve início de queda de pelos e hiperpigmentação na pele. Novamente, a mesma foi internada, com solicitação de exames de imagem, hemograma e bioquímicos séricos (ALT, AST, FA, GGT, ureia e creatinina) e pesquisa de hematozoário. Após resultado do hemograma, observou-se anemia, leucocitose e trombocitopenia. Os exames bioquímicos também se encontravam alterados, com a ALT (113 u/L), FA (474 u/L) e ureia (136 mg/dL) em níveis elevados. Na pesquisa de hematozoário foi encontrada a presença de *Mycoplasma Spp* (FIGURA 1), sendo iniciado o tratamento para micoplasmose com Doxiciclina, Ranitidina, Cerenia, Lactobac, Polivitamínico manipulado e Silimarina.

Figura 1 - Lâmina para pesquisa de hemoparasita com seta indicando a presença de *Mycoplasma Spp*, em paciente com suspeita de hipoadrenocorticismo.



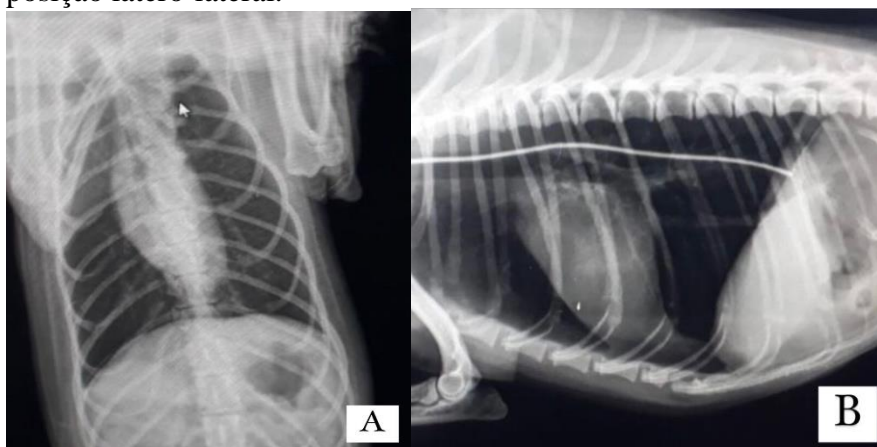
Fonte: arquivo pessoal, (2020).

No dia seguinte a paciente encontrou-se mais ativa, porém, os tremores não cessaram e a mesma ainda não se alimentava sozinha, iniciando um quadro de fezes com melena, não apresentando mais êmese, suspendendo a administração do Cerenia. Após alguns dias de internamento em anorexia, iniciou-se a administração de nutrição parenteral, obtendo resultados satisfatórios, se alimentando sozinha em poucas quantidades, diminuição da melena, repetindo os exames anteriores com pouca melhora nos resultados obtidos. Recebeu alta médica, com a receita de Doxiciclina, Silimarina, Ranitidina e Polivitamínico manipulado, sendo a tutora orientada que entrasse em contato caso a paciente parasse de comer e agravasse o quadro clínico.

Retornou a clínica após cinco dias em casa, com a queixa de êmese contínua, tremores, hipotermia e hiporexia, se alimentando somente via seringa, com o quadro físico em anorexia. O

clínico solicitou o internamento da paciente e foi feito a passagem de sonda nasogástrica com uma imagem radiográfica após, para confirmar sua localização, sendo constatado na imagem a presença de microcardia (FIGURA 2), solicitando um ecocardiograma devido a estas alterações. Foi administrado Nutralife (30 ml) com Glicol Pet (30 ml), Bionew (0,58 ml) e 1 ampola de Glicose (0,25%) e Sucralfato (5 ml) via sonda, permanecendo a noite no colchão térmico para normalizar a temperatura.

Figura 2 – Imagem radiográfica de tórax de uma canina, maltês, 2 anos e meio de idade com suspeita de hipoadrenocorticismo, imagens mostram a presença de microcardia. A- Posição ventro-dorsal, B- posição latero-lateral.

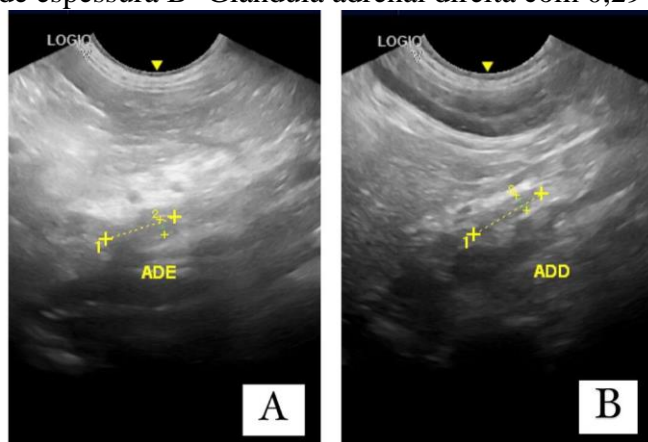


Fonte: arquivo pessoal, (2020).

Ao amanhecer o dia, a paciente apresentou um quadro de choque, esturpor, hipotensão com P.A.S em 30, hipotérmica, FC em 40 BPM e mucosas porcelana. Administrou-se dobutamina (5mcg/kg/H) em infusão contínua, glicose IV e atropina (0,02 mg/kg, IM), retornando a consciência aos poucos. Ao exame de ecocardiograma, não foi diagnosticado nenhuma alteração cardíaca, além da microcardia, iniciando a suspeita de hipoadrenocorticismo. O quadro de choque que a paciente apresentou, foi um indício de Crise Addisoniana.

Solicitou-se imagens ultrassonográficas para visualização das glândulas adrenais, exames dosando o cortisol basal, T4 total, TSH e glicose sérica. Não foi possível realizar o teste confirmatório de estimulação com ACTH para hipoadrenocorticismo, uma vez que a situação clínica da paciente era instável e não havia disponibilidade do hormônio para administração e confirmação imediata, entrando imediatamente com Metilprednisolona, se mantendo internada em UTI com monitoração da P.A.S. Após resultado dos exames, o cortisol basal se encontrava em 1,06 ug/dL, abaixo dos níveis normais de referência (2-0 a 6-0 ug/dL), administrando-se dexametasona (0,3 mg/kg, IV). O exame de imagem (FIGURA 3) apresentou as adrenais reduzidas, a direita com espessura de 0,29 cm e esquerda com 0,25 cm, o normal seria acima de 0,34 cm.

Figura 3 – Imagem ultrassonográfica de uma canina, maltês, 2 anos e meio de idade com suspeita de hipoadrenocorticism, apresentando atrofia das adrenais. A- Glândula adrenal esquerda com 0,25 cm de espessura B- Glândula adrenal direita com 0,29 cm de espessura.



Fonte: arquivo pessoal, (2020).

A paciente começou a apresentar melhora no quadro clínico após início do tratamento, se encontrando mais ativa e alimentando-se em pequenas quantidades. Foram receitados para casa Sucralfato (5 ml BID, VO) e retorno da Doxíciclina para mycoplasmoses. Orientado a proprietária retornar diariamente, durante 10 dias, para aplicação injetável de Dexametasona.

Após esse período de tratamento, repetiu-se a dosagem do cortisol basal, apresentando-se normalizado. Durante a anamnese, a paciente se encontrava ativa, temperatura normalizada e normorexia, mas a melena ainda estava presente, PU/PD e mucosa porcelana. Novas imagens radiográficas foram realizadas, onde o coração apresentava seu aspecto normalizado. A prescrição residencial foi de prednisolona (0,4 mg/kg BID), durante 15 dias, solicitando o retorno após esse período.

Paciente se manteve dez dias em casa, retornando com queixa principal de astenia, tremores, melena, êmese com cheiro fétido, mucosa porcelana (FIGURA 4), hipotermia (36,6°C), TPC 2,5 segundos, apresentando taquicardia (180 BPM), frequência respiratória em 30 e P.A.S 30mmHg. Solicitou-se internamento UTI, exames ultrassonográficos e hemograma. Iniciou-se fluidoterapia 250ml com 1,5 ml de Dobutamina, lentamente, Dexametasona (0,5mg/kg SC), Ornitol (3ml em fluido), Bionew (0,66 ml, IV), até resultado dos exames.

Figura 4 - Mucosa porcelana de uma canina, maltês, 2 anos e meio de idade com hipoadrenocorticismo.



Fonte: arquivo pessoal, (2020).

No exame ultrassonográfico foi constatado hepatomegalia com congestão, podendo ser resultante do uso contínuo de glicocorticoides. O resultado do hematócrito estava em 7%, sendo solicitado transfusão sanguínea de emergência, após sua realização, a paciente apresentou melhora na coloração da mucosa, se alimentou e ingeriu água, porém, vomitou logo em seguida. Seguindo a internação na fluidoterapia com dobutamina e outro soro fisiológico puro.

Paciente permaneceu dois dias em UTI, estava mais ativa, mucosas hipocoradas, P.A.S média em 115, se alimentando de ração úmida, sem presença de êmese. Obteve alta com a prescrição de Same, Silimarina, Dexametasona e Fludrocortisona. O acompanhamento da paciente era semanal e a repetição dos exames a cada 15 dias até sua normalização, a melena cessou passados alguns dias da transfusão. Realizou-se o desmame da Dexametasona e Metilprednisolona, permanecendo somente com o acetado de Fludrocortisona na dose de segurança máxima para tratamento do HA (0,025 mg/kg) e as prescrições para o fígado, onde o mesmo se mostrou prejudicado pelo uso de glicocorticoides.

A paciente não realizou o teste confirmatório para HA pois o ACTH usado para estimulação estava em falta, porém, a mesma realizou diversas dosagens basais do cortisol endógeno, em horários diferentes todos os dias (Tabela 1), encontrando-se todos os resultados abaixo dos níveis de referência. O mesmo se encontrava normalizado somente quando a paciente estava com o uso de dexametasona, baseando o seu diagnóstico definitivo em cima disso, pois apesar de não normalizar os níveis séricos, obteve uma resposta terapêutica adequada utilizando o tratamento para HA.

Tabela 1 - Dosagens do cortisol basal da paciente com suspeita de hipoadrenocorticismo.

DIA COLETA	RESULTADO	REFERÊNCIA
07/07/20	1,06 ug/dL	2,0 a 6,0 ug/dL – baixo
22/07/20	3,39 ug/dL	2,0 a 6,0 ug/dL - normal
06/08/20	1,0 ug/dL	2,0 a 6,0 ug/dL - baixo
13/08/20	1,43 ug/dL	2,0 a 6,0 ug/dL - baixo
25/08/20	2,41 ug/dL	2,0 a 6,0 ug/dL - normal
10/11/20	1,0 ug/dL	2,0 a 6,0 ug/dL - baixo
08/03/21	1,22 ug/dL	2,0 a 6,0 ug/dL - baixo
19/04/21	1,20 ug/dL	2,0 a 6,0 ug/dL - baixo
14/07/21	1,22 ug/dL	2,0 a 6,0 ug/dL - baixo

Fonte: Dados da pesquisa.

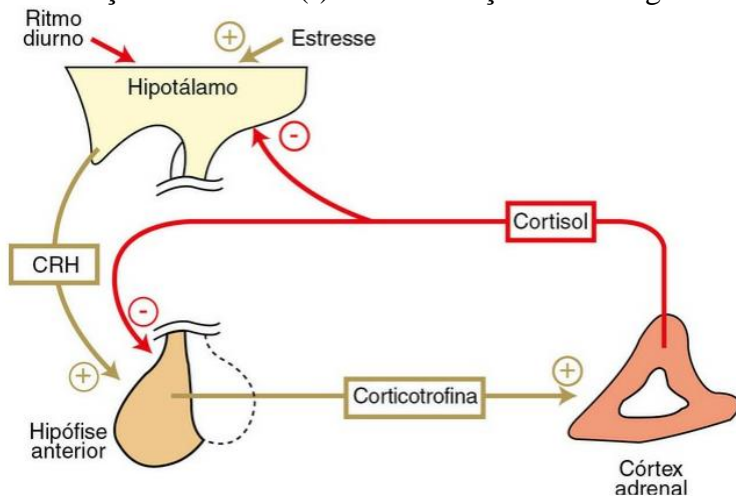
Apesar da paciente não ter atingido os níveis séricos normais do cortisol endógeno durante tratamento, obteve uma melhora clínica com o acetato de fludrocortisona em dose máxima de segurança. Foi optado manter seu tratamento dessa forma levando em consideração sua condição clínica estável, mesmo com o resultado os exames abaixo do nível desejado, optando por não aumentar a dose nem realizar a troca da medicação, fazendo o acompanhamento constante da paciente.

3 DISCUSSÃO

3.1 EIXO HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO

A secreção de glicocorticoides (principalmente cortisol) pelas zonas reticular e fascicular é controlada pela corticotrofina (ACTH), existindo um sistema de feedback negativo (FIGURA 5) em que os glicocorticoides irão inibir a liberação do hormônio que libera o ACTH pelo hipotálamo, resultando então na diminuição da secreção de ACTH pela glândula hipófise. É evidenciado que os glicocorticoides exercem o efeito de feedback negativo também na glândula hipófise (NELSON; COUTO, 2015).

FIGURA 5. Secreção de cortisol regulada pelo eixo hipotalâmico-hipofisário. Sinais de (+) indica estimulação e sinais de (-) indica inibição. CRH significa hormônio liberador de corticotrofina.



Fonte: Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos. São Paulo: Roca. 1ed. 2015

O estresse é um fator que pode vir a modificar o controle da liberação dos glicocorticoides pelo feedback negativo, resultando de estímulos prejudiciais aos animais, como estímulos físicos ou fisiológicos, sendo esses efeitos do estresse mediados pelo sistema nervoso central, sendo o cortisol rapidamente elevado, como uma resposta imediata, podendo atingir em minutos valores maiores que o normal. Uma menor produção de cortisol vai ser baseada a um nível menor de estresse, e vice-versa, sendo a resposta dos glicocorticoides proporcional ao momento estressante (NELSON; COUTO, 2015).

3.2 GLÂNDULAS ADRENAIS

As glândulas adrenais se encontram em pares, se apresentam abaixo do peritônio e cranial aos rins. Cada uma das adrenais apresenta duas camadas: o córtex adrenal e a medula adrenal (SHIEL; MOONEY, 2019). O córtex constitui cerca de 80-90% da glândula suprarrenal, está dividido em três zonas histologicamente: zona glomerulosa (25% do córtex) (PINEDA; DOOLEY, 2003), capaz de produzir hormônios chamados mineralocorticoides em que auxiliam na regulação do equilíbrio eletrolítico nos animais. Zona intermediária também conhecida como zona fasciculada (60%) que produz glicocorticoides que são essenciais no metabolismo da glicose e a resposta ao estresse. A terceira camada é a zona mais interna denominada zona reticular (15%), sendo esta singular, produzindo alguns glicocorticoides como também secreta androgênios. Já a medula adrenal é responsável pela produção das catecolaminas (GOFF, 2017).

3.2.1. Glicocorticoides Endógenos

O principal glicocorticoide endógeno produzido pela adrenal é o cortisol, considerado um hormônio de “estresse”, possuindo múltiplos efeitos no organismo do animal (SHIEL; MOONEY, 2019). A corticosterona também é sintetizada, porém, em baixa quantidade nos mamíferos e em alta quantidade em aves, répteis e roedores, sendo o principal glicocorticoide produzido por eles (GOFF, 2017). São sintetizados nas zonas reticular e fasciculada, tendo como precursor o colesterol. Seus efeitos se baseiam no aumento da glicose no sangue, estímulo da gliconeogênese, supressão do sistema imune tendo como consequência o bloqueio da resposta inflamatória, catabolismo hepático e muscular, entre outros (KLEIN, 2014).

A liberação dos glicocorticoides endógenos são controlados pelo mecanismo de feedback negativo que ocorre na hipófise, hipotálamo e na glândula adrenal, sendo constituído então, o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA). O hipotálamo produz a hormona que libera a corticotropina (CRH), essa por sua vez estimula a hipófise anterior a produzir o ACT, e ele vai estimular a adrenal a produzir e liberar os glicocorticoides (ETTINGER; FELMAN, 2010).

3.2.1.1 Cortisol

O cortisol possui efeito metabólico de estimular a gliconeogênese pelo fígado, devido sua alta mobilização de aminoácidos para interior dos hepatócitos, sendo formado glicogênio. O cortisol provoca também uma redução na taxa de utilização da glicose na maior parte das células do organismo (GUYTON; HALL, 2006), ocorrendo um aumento da glicose sérica. O cortisol é regulado pelo hormônio ACTH que é produzido pela adeno-hipófise, sendo este por sua vez, pelo ACTH-RH, secretado pelo hipotálamo (GOFF, 2017). Possui também o efeito de supressão no sistema imune com um consequente bloqueio da resposta inflamatória (KLEIN, 2014).

Quando ocorre uma ausência de estresse exagerado, as concentrações dos níveis de cortisol nos animais saudáveis irão variar em certos limites, pois a secreção adrenocortical ocorre em forma de picos, e não constantemente durante todo o dia. Porém, independente dessas variações fisiológicas, o estresse pode ativar o sistema hipofisário-adrenocortical. Alguns fatores como anestesia, lactação, calor, traumas físicos, exercício, alterações psicológicas e hipoglicemia irão aumentar a secreção do cortisol, pois esses fatores desencadeiam a liberação do CRH no hipotálamo sob estímulo das vias nervosas, sendo os corticosteroides necessários para uma reação de defesa (GONZÁLEZ; SILVA, 2003).

3.2.2 Mineralocorticóides

Os mineralocorticoides auxiliam na regulação do metabolismo dos íons cloreto, sódio e potássio. A aldosterona é o principal mineralocorticoide produzido na zona glomerulosa, igualmente aos glicocorticoides, e são obtidos a partir de alterações químicas do colesterol (MOONEY; PETERSON, 2004). Vai ser regulada pela concentração extracelular de potássio e pela angiotensina II (GOFF, 2017), onde também vão ser produzidos 11 quantidades pequenas de seu precursor desoxicorticosterona, e esse precursor também exerce atividade mineralocorticoide, ela vai determinar a homeostasia do potássio e regular o volume do fluido extracelular (NELSON; COUTO, 2015).

3.3 HIPOADRENOCORTICISMO OU *DOENÇA DE ADDISON*

3.3.1 Etiopatogenia

O hipoadrenocorticism (HA), é uma doença endócrina incomum em cães, com uma prevalência relatada de 0,09% e rara em gatos (KIMURA; IWAKY *et al*, 2020). Esta doença se caracteriza sendo primária, secundária ou iatrogênica (MORAIS; DIBARTOLA, 2008).

A forma primária do hipoadrenocorticism é a que mais afeta os cães, sendo esta forma da doença também conhecida por Doença de Addison, pois no ano de 1855, Thomas Addison descreveu, pela primeira vez, essa doença em humanos (BAUMSTARK *et al*, 2014). A paciente relatada apresenta a forma primária da doença. Já a forma secundária é caracterizada por uma doença hipofisária, que causa uma deficiência na secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) originada pela disfunção da hipófise (SCHOFIELD *et al*, 2021), onde acaba provocando a atrofia das zonas fasciculadas e reticular da adrenal resultando em uma deficiência de glicocorticoide (GRECO, 2007). A forma iatrogênica da doença pode se dar por três fatores: pela suspensão súbita do uso de glicocorticoides, como resultado da terapia de hiperadrenocorticism com trilostano e mitotano e pela retirada cirúrgica das glândulas adrenais (LATHAN; THOMPSON, 2018).

Na maioria dos casos de hipoadrenocorticism, a destruição gradual das 3 camadas do córtex adrenal acaba resultando em uma baixa secreção de glicocorticoides e mineralocorticoides, levando a desequilíbrios eletrolíticos típicos (hiponatremia, hipercalcemia e, muitas vezes, hipocloremia) como sinais clínicos. No entanto, até 30% dos cães com HA, possuem hipoadrenocorticism secundário, deficiente de glicocorticoides, em que as concentrações de eletrólitos permanecem dentro dos níveis

de referência, sendo mais difícil de se diagnosticar em um ambiente clínico (HAUCK; SCHMITZ *et al*, 2020).

Animais com hipoadrenocorticismo apresentam sinais clínicos variados e inespecíficos, de caráter intermitente, incluindo letargia, perda de peso, vômitos, diarreia e inapetência, conforme relatado no caso em questão, sendo, portanto, um desafio para o seu diagnóstico, pois muitas vezes é negligenciada como um diagnóstico diferencial (SCHOFIELD *et al*, 2021), além de mimetizar outras doenças, retardando seu diagnóstico conforme foi visto no caso.

3.3.2 Hipoadrenocorticismo primário

O hipoadrenocorticismo primário é classificado na maioria das vezes como idiopático pois a causa da doença acaba não sendo óbvia, sendo a necropsia do animal realizada anos após o diagnóstico quando a atrofia idiopática de todas as camadas do córtex da adrenal é o achado histopatológico mais frequente (NELSON; COUTO, 2015).

A forma clássica tem como consequência a deficiência na secreção do glicocorticoide cortisol e do mineralocorticoide aldosterona, sendo por fim, decorrente dessa destruição imunomediada do córtex adrenal (SHIEL; MOONEY, 2019). A paciente relatada apresentava a forma primária da doença.

Algumas causas menos frequentes de HA primário incluem neoplasias, como linfomas, metástases, destruição e infiltração adrenocortical por doença granulomatosa, hemorragias devido a traumas e a iatrogenia (VARGAS, 2015).

3.3.3 Hipoadrenocorticismo secundário

O hipoadrenocorticismo secundário pode ocorrer naturalmente à insuficiente produção de ACTH pela hipófise. A hipófise vai produzir quantidades insuficientes de ACTH, podendo ser causada por uso crônico de glicocorticoides ou, em menor frequência, por traumas ou defeitos congênitos da glândula adrenal e até mesmo tumores. Sendo menos frequente que o HA primário, sendo sua incidência ente 4 a 24% entre todos os casos de hipoadrenocorticismo (MENDES, 2013).

Klein e Peterson (2010) citam que quando ocorre a falta de ACTH, acaba ocorrendo a atrofia severa da zona fasciculada e da zona reticular adrenal, mas mantendo a zona glomerular intacta. A destruição é progressiva e os cães e gatos geralmente apresentam perda total de função adrenocortical quando o hipoadrenocorticismo é diagnosticado (NELSON; COUTO, 2015).

3.3.4 Hipoadrenocorticismo iatrogênico

A forma iatrogênica da doença ocorre após a parada súbita da administração crônica de glicocorticoides, pois durante o tratamento com uso de glicocorticoides, as adrenais permanecem “dormentes”, os glicocorticoides exógenos vão atuar sobre a adeno-hipófise e hipotálamo, impedindo então, a produção natural de ACTH. Se o tratamento for interrompido de forma súbita, as adrenais podem vir a não reativar e o animal ficar sem produzir hormônios adrenais (GOFF, 2017).

Outro fator é o resultado da terapia do hiperadrenocorticismo (realizada com trilostano e mitotano), pois na grande maioria dos cães as concentrações de mineralocorticoides permanecem normais e a deficiência de glicocorticoides acaba sendo transitória, ocorrendo de semanas a meses (LATHAN; THOMPSON, 2018). A retirada cirúrgica das glândulas adrenais também é um fator dessa iatrogenia (VARGAS, 2015).

3.4 PREDISPOSIÇÃO

A incidência da Doença de Addison é bastante baixa. É estimado em que 1 a cada 2.000 cães que são atendidos em clínicas veterinárias possuem a doença, sendo a forma secundária ainda mais incomum, representando 2-4% de todos os casos (VARGAS, 2015).

Afeta ambos os sexos, porém, existe uma maior predileção pelas fêmeas, sendo aproximadamente 70% dos casos, como no caso em questão. Tanto nos cães como nos humanos, acredita-se geralmente que as fêmeas são mais susceptíveis ao desenvolvimento de doenças imuno-mediadas, como uma consequência das diferenças na sua resposta imunitária (WAKAYAMA *et al*, 2017). A grande maioria são jovens até meia-idade, variando de 3 a 5 anos, embora exista uma ampla faixa etária relatada (4 meses a 14 anos) (LATHAN; THOMPSON, 2018), bem como apresentado no relato de caso, onde a paciente era fêmea e se encontrava com 2 anos e meio de idade quando apresentou os primeiros sinais clínicos. Algumas raças possuem maior predisposição para esta doença, sendo elas: Poodles Standard, Cão de Água Português, Wheaton Terriers, Rottweilers e Dogue Alemão (HANSON *et al*, 2016), a relatada era da raça Maltês, não entrando na lista de predisposição para a doença.

Em cerca de 15% dos cães é encontrado outra endocrinopatia simultaneamente com o HA, como diabetes mellitus, hipoparatiroidismo e hipotireoidismo (PINEDA; DOOLEY, 2003; KLEIN; PETERSON, 2010), a paciente em questão não apresenta nenhuma endocrinopatia simultânea

3.5 SINAIS CLÍNICOS

A doença de Addison não possui sinais patognomônicos, sendo caracterizada por sinais vagos e inespecíficos, exigindo que o profissional tenha uma boa capacidade de diagnóstico dessa doença. Os pacientes apresentam em geral um quadro clínico que entra em diversos departamentos orgânicos, que podem ser atribuídas a diversas doenças, incluindo insuficiência renal, doença gastrointestinal ou doença neurológica, sendo de difícil diagnóstico (SCOTT-MONCRIEFF, 2011), como o caso clínico relatado, em que a paciente iniciou com um quadro de insuficiência renal aguda e apresentava diversos sinais clínicos vagos, sendo tratada conforme apareciam, diagnosticando-se a doença semanas após dar entrada na clínica veterinária.

Na grande maioria das vezes os proprietários não sabem informar quando o animal começou a apresentar sinais clínicos, visto que essa doença tenha um curso inconsistente até o seu tratamento correto (FELDMAN; NELSON, 2004), a tutora da paciente em questão relatou que o primeiro sinal clínico apresentado pela mesma foi diminuição de apetite e tremores uma semana antes da entrada na clínica veterinária, seguido de êmese e diarreia.

Cães com hipoadrenocorticismo adoecem com frequência, há certos momentos em que o animal apresenta sinais clínicos e outros momentos que não demonstram nenhuma sintomatologia. Pode haver períodos em que a doença se encontra exacerbada, ocasionando que o animal entre em crise addsoniana. Sendo coincidindo com situações estressantes, como uma mudança de rotina do animal, viagens ou idas ao veterinário, já que o animal quando se encontra nessas condições estressantes, se vê impedido de reagir ao momento de stress devido a sua produção insuficiente de corticosteroides (MENDES, 2013.; KLEIN; PETERSON, 2010), a paciente do caso relatado apresentava altos e baixos em relação a sintomatologia, entrando crise addsoniana após dois meses de retornos ao internamento, até seu diagnóstico ser estabelecido.

Pelo fato dessa doença se apresentar desta forma, os proprietários acabam não percebendo que o animal está efetivamente doente até entrar em um quadro agudo, sendo levado ao veterinário e tratado a sintomatologia, mas não, a doença de fato, como o relato de caso, onde era tratado as sintomatologias que a paciente ia apresentando, sem conseguir chegar em um diagnóstico definitivo, mascarando os sinais clínicos e resultando em uma progressiva, mas não absoluta, deficiência hormonal do córtex adrenal (FELDMAN; NELSON, 2004).

Os pacientes que apresentam hipoadrenocorticismo primário em geral chegam a consulta com histórico de perda de peso e de apetite, êmese, fraqueza muscular grave, letargia, diarreia, poliúria e polidipsia (RODRIGUES, 2017). Outros sinais clínicos que são menos comuns, porém, podem ocorrer são dor abdominal, tremores, melena, ataxia, hematêmese, hematoquezia, insuficiência

respiratória e convulsões (SHIEL; MOONEY, 2019). Somente estes sinais vão indicar uma produção insuficiente de glicocorticoides, porém, se também existir uma produção insuficiente de mineralocorticoides associada, o quadro clínico do paciente vai se encontrar exacerbado (MENDES, 2013), a paciente apresentou a grande maioria dos sinais clínicos citados acima, não sendo apresentado hematêmese e convulsões somente. A Tabela 2 descreve os sinais clínicos vistos durante a anamnese em cães com hipoadrenocorticismo.

Tabela 2 – Sinais clínicos e seu percentual durante a anamnese nas consultas em cães com HA.

Sinais clínicos	Percentual
Letargia/depressão	80 a 95%
Apetite caprichoso/anorexia	80 a 92%
Êmese	75 a 89%
Perda de peso	41 a 48%
Diarreia	40 a 54%
Resposta prévia a terapia suporte	35 a 36%
Tremores	13 a 29%
Poliúria/polidipsia	17 a 25%

Fonte: Vargas (2015).

O exame físico geralmente é inespecífico nessas situações, podendo o cão se apresentar desidratado, apresentando pouca anorexia, abdômen doloroso e queda de pelos. Quando o animal se encontra em crise addsoniana, ocorrem sinais de choque hipovolêmico, incluindo bradicardia ou taquicardia, colapso, hipotermia, pulso fraco e TPC diminuída (VAN LANEN K; SANDE A., 2014), nesse relato, a paciente quando entrou em crise addsoniana apresentou todos os sinais citados acima. Na Tabela 3, podemos identificar os sinais observados no exame físico em cães com hipoadrenocorticismo.

Tabela 3 – Sinais clínicos observados durante o exame físico em cães com hipoadrenocorticismo.

Sinais clínicos	Percentual
Depressão	86 a 87%
Fraqueza	74 a 76%
Desidratação	45 a 46%
Hipotermia	34 a 34%
Aumento no tempo de preenchimento capilar	29 a 34%
Pulso fraco	18 a 20%
Bradicardia (menos que 70 bpm)	18%
Melena	6 a 15%
Dor abdominal	6 a 10%

Fonte: Adaptado de Vargas (2015).

Quando ocorre bradicardia nos pacientes que se encontram em choque ou colapsos, deve-se aumentar a suspeita de hipercalcemia e as causas associadas (incluindo o HA), além de alterações cardíacas que podem causar bradicardia. Cães com hipoadrenocorticismo primário tem maior probabilidade de se encontrar em choque do que cães com HA secundário (FELDMAN; NELSON, 2004).

A paciente relatada apresentava poliúria e polidipsia desde seus primeiros sinais clínicos, nos cães e gatos, a polidipsia pode ser definida pelo consumo de água em excesso, ou seja, superior a 100/ml/kg/dia, já a poliúria, definida como a produção de urina superior a 50/ml/kg/dia. Quando se apresentam em conjunto, é determinado o componente primário da síndrome PU/PD (MACSHIETTO; GONZALEZ, 2015), sendo este um sinal clínico clássico que pode ocorrer em pacientes com hipoadrenocorticismo.

Em geral, a polidipsia vai ocorrer de forma compensatória à poliúria (TILLEY; SMITH JR., 2015), pois nos pacientes com HA ocorre uma produção ineficiente de aldosterona, ocorrendo a perda de sódio e água, reabsorvendo o potássio e hidrogênio e isso pode levar a síndrome PU/PD compensatória, que apesar de não estar sempre presente, quando está associada a diminuição de apetite, fraqueza, perda de peso e êmese, bem como alterações que vão mimetizar alterações renais e cardíacas, podem ser um forte indício desta doença (FELDMAN *et al*, 2015), como aconteceu no relato.

3.6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da doença é baseado nos sinais clínicos que o animal apresenta e nas alterações eletrolíticas, porém, o teste confirmatório é a estimulação com ACTH (LATHAN; THOMPSON, 2018). Exames laboratoriais de rotina não são específicos para o HA, no entanto, há certos resultados em que devemos levantar uma suspeita clínica sobre essa doença (VAN LANEN; SANDE, 2014). A paciente relatada não realizou o teste confirmatório com ACTH por decorrência da falta do hormônio nos laboratórios e distribuidores regionais, contudo, todas as dosagens realizadas do cortisol basal da mesma se encontravam abaixo dos valores de referência, associado a apresentação da grande maioria dos sinais clínicos que o HA decorre. Quando tratada para essa doença, obteve uma resposta terapêutica adequada, normalizando seus sinais clínicos e estabilizando seu quadro. Seu diagnóstico foi baseado na terapêutica apresentada, em comparação ao seu estado crítico inicialmente, necessitando de um diagnóstico confirmatório rápido.

O HA canino causa alterações características de parâmetros hematológicos e bioquímicos, incluindo, azotemia associada a deficiência de mineralocorticoides e hipoglicemia, hipercalcemia e

hiponatremia (REAGAN, 2020), com a relação de Na/K menor que 27:1 e deve sempre ser uma forte suspeita quando for inferior a 20, além de uma falta de linfopenia e eosinofilia associada à deficiência de cortisol. Apesar de fundamental no diagnóstico, esta diminuição não pode levar à exclusão de outras doenças como diagnósticos diferenciais, pois existem outras doenças que podem causar essa hipercalemia e hiponatremia, como por exemplo, a diabetes mellitus e insuficiência renal (RIJNBERK; KOOISTRA, 2010), a paciente não realizou o exame de relação sódio:potássio, porém, é característico encontrar essa alteração eletrolítica em pacientes com hipoadrenocorticismo. Além de que, essas alterações podem não estar presentes como ocorre no hipoadrenocorticismo atípico (BORIN-CRIVELLENTI, 2015). A paciente foi tratada inicialmente para insuficiência renal, visto que seus exames bioquímicos se encontraram alterados e os sinais clínicos eram característicos.

3.6.1 Alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas

Quando o paciente com hipoadrenocorticismo possui arritmias, geralmente elas se apresentam gravemente, podendo gerar o óbito do paciente. Essas arritmias são decorrentes da hiperpotassemia, podendo ser identificadas pelo exame eletrocardiográfico, porém, o HA é apenas uma entre as inúmeras causas da hiperpotassemia, não sendo de uso, portanto, como diagnóstico dessa doença (VARGAS, 2015).

O ecocardiograma pode ser usado para diagnóstico da identificação e estimativa da gravidade da hipercalemia e também como uma ferramenta terapêutica para fazer a monitoração das alterações do potássio na concentração sanguínea do paciente durante o tratamento (NELSON; COUTO, 2015), como exibido nesse relato, a paciente realizou o ecocardiograma no dia em que entrou em crise addsoniana, não encontrando nenhuma alteração, iniciando o seu tratamento para HA logo em seguida.

3.6.2 Alterações radiográficas

Cães com hipoadrenocorticismo podem apresentar algumas alterações nas radiografias de tórax, como hipoperfusão, redução do tamanho da veia cava caudal e a microcardia, sendo estas alterações encontradas cerca de 33 a 50% dos pacientes com HA. A presença dessas alterações não as tornam específicas, podendo ocorrer em qualquer paciente com desidratação subjacente e hipovolemia, devendo levar o médico veterinário a considerar o HA (LATHAN; THOMPSON, 2018), como visto na FIGURA 2, a paciente apresentou microcardia, sendo normalizado esse quadro algumas semanas após início do tratamento.

Em um estudo realizado por Mellian *et al* (1999), foram feitas medições do tamanho do coração por escala vertebral em 22 cães com hipoadrenocorticismo, que resultou em 10 animais apresentando microcardia. Ele cita que a causa do desenvolvimento desta anomalia não é bem conhecida, mas pode ser atribuída a hipovolemia.

3.6.3 Alterações ultrassonográficas

Um dos métodos de triagem no diagnóstico de HA é o exame ultrassonográfico das glândulas adrenais, sendo de extrema importância quando o paciente apresenta um quadro agudo da doença, situação em que a confirmação do diagnóstico rápido é imprescindível para a sobrevivência do paciente. Devido a redução do tamanho das glândulas adrenais no teste de US, torna-se mais difícil o profissional visualizá-las, fazendo-se necessário um profissional experiente e um aparelho de alta qualidade (VARGAS, 2015).

Ultrassonograficamente as adrenais apresentam tamanho reduzido, podendo não ser localizadas. A atrofia pode ocorrer em espessura e comprimento, estudos relatam que uma espessura inferior a 0,34 cm das glândulas é altamente sugestivo de HA (FELICIANO, 2019). As adrenais da paciente estavam ambas reduzidas, com sua espessura direita de 0,29 cm e esquerda com 0,25 cm. Mesmo que durante o exame as glândulas adrenais se encontrem em tamanho normal, não podemos descartar o diagnóstico de hipoadrenocorticismo (NELSON; COUTO, 2015).

3.6.4 Alterações hematológicas

No exame hematológico, o médico veterinário deve suspeitar de HA se a contagem de células brancas não apresentarem um leucograma de stress, que é caracterizado pela presença de neutrofilia sem desvio à esquerda, linfopenia e eosinopenia, que é o esperado em casos de estresse (DAMINET, 2008).

Podemos encontrar também a presença de anemia normocítica arregenerativa (podendo ser mascarada pela desidratação), com hematócrito entre 20 e 35%, que é bastante comum em doenças crônicas, porém, nos casos de perdas por hemorragias gastrointestinais, encontraremos uma anemia regenerativa. Entram também nos achados hematológicos a presença de linfocitose (até 10% dos casos) e/ou eosinofilia (20% dos casos) (DAMINET, 2008; VAN LANEN; SANDE, 2014; VARGAS, 2015).

A anemia nos pacientes com HA pode ocorrer quando existe uma hemorragia gastrointestinal concomitante, a melena não é geralmente um indicador sensível de hemorragia gastrointestinal

(apenas observada em 13-50% dos casos), mas é específico. Peterson et. al (2010), relataram que apenas 15% dos cães com HA apresentam melena, geralmente no primeiro ou segundo dia de hospitalização, enquanto todos os cães com anemia grave (HCT <20%) tinham melena concomitante. No caso presente a paciente apresentava melena concomitante, a anemia era inicialmente pouco clara, mas a detecção subsequente de melena indica a hemorragia do trato gastrointestinal como a etiologia.

Por conseguinte, a melena parece ser um achado sensível e específico no HA hemorrágico. Embora geralmente se pense que o HA se caracteriza por uma anemia leve e não regenerativa, deve-se notar que a anemia pode ocorrer quando existe hemorragia gastrointestinal concomitante. O exame padrão ouro para se explorar o trato gastrointestinal é a endoscopia, no entanto, não é realizado nesses pacientes devido à necessidade de anestesia, especialmente uma vez que o HA aumenta a vulnerabilidade ao stress. Assim, é necessária uma avaliação clínica exaustiva para confirmar se o trato gastrointestinal está vindo a sangrar (KIMURA; IWAKY *et al*, 2020), não sendo realizado então, a endoscopia na paciente pela sua condição clínica, porém, a mesma necessitou passar por transfusão sanguínea devido seu hematócrito estar extremamente baixo, se encontrando em 7% no momento da transfusão.

3.6.5 Alterações bioquímicas e eletrolíticas

As alterações bioquímicas mais comumente encontradas são a azotemia e os desequilíbrios eletrolíticos. Como nos casos de baixa perfusão renal e hipovolemia ocorre a presença de azotemia pré-renal, não devendo ser confundida com uma insuficiência renal aguda, sendo que na IRA a densidade urinária vai estar diminuída (1,008 a 1,020) e no hipoadrenocorticismo ocorre um aumento compensatório da densidade urinária (maior que 1,030) (VARGAS, 2015).

Podem estar presentes também outras alterações como: hipoglicemia secundária devido a diminuição da gluconeogênese, que junto as alterações nas concentrações de potássio vai originar a fraqueza generalizada do paciente, hipoproteinemia com hipoalbuminemia podendo ser devido a perdas por hemorragia gastrointestinal, hipocolesterolemia causada pela má absorção lipídica gastrointestinal e aumento das enzimas hepáticas, decorrente da fraca perfusão tecidual e hipóxia (THOMPSON *et al*, 2007; VAN LANEN; SANDE, 2014).

A redução na secreção de aldosterona, que é o principal mineralocorticoide, vai resultar em alterações nos níveis séricos de cloro, sódio e potássio. A excreção renal de potássio fica reduzida, resultando em um aumento a nível sérico, e uma diminuição da quantidade de sódio e cloro é reabsorvida nos túbulos renais, levando ao declínio de seus níveis sanguíneos (HAROLD, 2008).

Segundo Nelson e Couto (2015), a concentração sérica de sódio pode variar do normal (128 mEq / L) a baixo (105 mEq / L), e as concentrações de potássio no soro podem variar entre normal (7,2 mEq / L) e maior (> 10 mEq / L). Essa relação sódio: potássio vai refletir importantes mudanças nas concentrações de eletrólitos no soro. A taxa normal vai variar entre 27:1 e 40:1, e os valores em pacientes com insuficiência adrenal primária se encontram inferiores a 27 podendo chegar a menor que 20 (HAROLD, 2008).

A hipercalemia pode ocorrer em cerca de 95% dos pacientes com hipoadrenocorticismo primário e em 0% dos pacientes com hipoadrenocorticismo secundário. Já a hiponatremia pode ocorrer em cerca de 85% dos cães com HA primário e em até 35% dos cães com HA secundário (FELDMAN; NELSON, 2004). No entanto, o hipoadrenocorticismo representa apenas 9% dos diagnósticos em doentes com esta baixa proporção de sódio: potássio. Assim, como testes de rastreio, as anomalias eletrolíticas não são nem sensíveis nem específicas para o diagnóstico de hipoadrenocorticismo (REAGAN, 2020).

3.6.6 Teste de estimulação com ACTH

O teste padrão ouro para diagnóstico de hipoadrenocorticismo primário é a medição da reserva adrenal de cortisol após estimulação ACTH. Porém, há outra medição que é menos eficaz, mas pode ser realizada, sendo a medição do cortisol e os esteroides em repouso (FELDMAN; NELSON, 2004), como visto no caso relatado.

Embora o cortisol em repouso não negar a importância do teste padrão ouro de estimulação com ACTH, o custo mais baixo vai permitir que mais cães sejam submetidos a um rastreio de hipoadrenocorticismo. Em um estudo, o HA foi excluído em cerca de 84% dos cães somente utilizando concentração de cortisol basal, enquanto isso apenas 15% dos cães necessitaram então do teste de estimulação com ACTH para confirmar ou excluir o hipoadrenocorticismo, pois o tratamento de HA é para vida toda do animal e o cortisol em repouso possui um fraco valor preditivo positivo, então, o teste confirmatório com ACTH deve sempre ser realizado para confirmar o diagnóstico se o resultado for <2ug/dL (VAN LANEN; SANDE, 2014).

O diagnóstico definitivo de hipoadrenocorticismo é obtido através da realização de um teste de estimulação com ACTH, sendo este um procedimento caro em que acaba não sendo realizado na grande maioria das vezes devido a preocupações financeiras dos proprietários. Como uma segunda alternativa para diminuir o custo associado ao diagnóstico de HA, o clínico acaba realizando uma série de exames para excluir outros diagnósticos diferenciais. Apesar do teste de estimulação com ACTH ser o exame padrão ouro recomendado para diagnóstico, não foi possível ser realizado no caso

em questão, foi feita uma terapia baseada nos sinais clínicos e nas dosagens de cortisol basal que a paciente realizou, mesmo este não sendo o exame para fechar diagnóstico pois ele oscila durante o dia, o que acabou fechando o diagnóstico da paciente foi a resposta terapêutica. Apesar de extensas pesquisas, o diagnóstico definitivo de hipoadrenocorticismo ainda não pode ser feito de forma confiável sem um teste de estimulação com ACTH. Além disso, a realização de vários testes de triagem em um paciente pode resultar em alto custo e atraso no diagnóstico definitivo (BOTSFORD; BEHREND *et al*, 2018).

Este teste mede o cortisol sérico antes e depois (1 hora) da administração do ACTH (VAN LANEN; SANDE, 2014), se o resultado do teste for menor que 2 μ g/dL, se confirma o hipoadrenocorticismo, já que a adrenal não apresentou nenhuma resposta frente a estimulação. O teste não diferencia o HA primário do secundário, mesmo sendo um teste com 100% de sensibilidade para o hipoadrenocorticismo (ROMÃO; ANTUNES, 2012; BORIN-CRIVELENTTI, 2015). A hipófise é responsável pela secreção do ACTH, que vai estimular as adrenais a secretar o cortisol. Em um animal sadio, com as glândulas suprarrenais normalmente funcionais, quando aplicado o ACTH, os níveis de cortisol tendem a aumentar, já se o paciente é portador de hipoadrenocorticismo, pode ocorrer um aumento mínimo ou não vai haver nenhum aumento na produção do cortisol após a estimulação (LATHAN; THOMPSON, 2018).

Este teste de estimulação com ACTH é considerado o padrão ouro para diagnóstico do HA, podendo ser realizado a qualquer momento do dia, mesmo após o animal estar em fluido terapia e sob tratamento com dexametasona. Porém, se o animal se encontrar extremamente desidratado ou hipovolêmico o aconselhado é adiar o teste até estabilização do paciente. Se o paciente estiver sob uso de prednisona, prednisolona ou hidrocortisona, o tratamento deve ser trocado por dexametasona 24 horas antes do teste ou suspenso (KINTZER; PETERSON, 2009).

Para realização do teste, geralmente se utiliza o ACTH sintético, podendo também ser utilizado o ACTH gel, porém, quando realizado com ACTH gel devem ser feitas duas mensurações séricas do cortisol: basal e 2 horas após a aplicação do ACTH por via IM (2,2 U/kg). Quando utilizamos o ACTH sintético, mensuramos o cortisol sérico antes (basal) e 1 hora após a sua administração IV (250 μ g por animal) (VARGAS, 2015).

O diagnóstico diferencial entre HA primário e secundário pode vir a ser estabelecido pela ocorrência de algum distúrbio eletrolítico, juntamente com o resultado do teste de estimulação. Pacientes com HA primário apresentam alterações eletrolíticas, já pacientes com HA secundário raramente apresentam alterações (VARGAS, 2015). A Tabela 4 vai demonstrar alguns diferenciais entre HA primário e secundário para seu diagnóstico.

Tabela 4 - Diferenciação entre o Hipoadrenocorticismo Primário e Secundário.

	HA primário	HA primário atípico	HA secundário
Mensuração sérica de eletrólitos	Hipercalcemia e Hiponatremia	Normal	Normal
Cortisol após administração de ACTH	Diminuído	Diminuído	Diminuído
Aldosterona após administração de ACTH	Diminuído	Normal	Normal
ACTH endógeno	Aumentado	Aumentado	Diminuído

Fonte: Adaptado de Vargas (2015).

3.7 TRATAMENTO

3.7.1 Tratamento agudo

A principal manifestação do HA agudo é o choque. O animal entra em Crise Addisoniana, sendo o objetivo do tratamento a correção dessa condição clínica que o animal se encontra, bem como os fatores que contribuem para a perpetuação desse quadro (VARGAS, 2015), como foi exibido no relato.

Deve ser feita a correção da hipovolemia, hipotensão, hipercalcemia e as arritmias associadas a esse quadro, hipoglicemia e acidose metabólica. A administração de fluido terapia IV é a primeira coisa a se pensar, para além de corrigir a hipovolemia, também auxiliar a tratar a hipercalcemia, hiponatremia, hipocloremia e a acidose. É realizado um bolus inicialmente de um terço total (20-30 ml/kg), e sua resposta vai ser avaliada com base no ritmo cardíaco, a qualidade do pulso e pressão arterial, TPC e estado mental do paciente, sendo então administrado fluidos adicionais conforme necessário (LATHAN; THOMPSON, 2018).

Normalmente, 0,9% de NaCl é o fluido de escolha, uma vez que contem sódio e cloreto, mas não potássio, e os cães mais afetados são hiponatrêmicos. Contudo, a solução de Ringer Lactato é preferida por alguns clínicos, uma vez que são mais alcalinizantes do que salinos, corrigindo a acidose de forma mais eficiente, embora contenha uma pequena quantidade de potássio, esse cristalóide permite a correção de hipercalcemia via diluição e aumento da perfusão renal (SPENCE.; GUNN.; RAMSEY, 2018). Em pacientes com HA a hipercalcemia é a maior ameaça a vida e deve ser abordada imediatamente, a hipercalcemia moderada geralmente responde a fluido terapia por si só. No entanto, a hipercalcemia grave e/ou acompanhada de arritmias, requer uma terapia específica (LATHAN; THOMPSON, 2018).

Quanto mais grave e aguda a hiponatremia, a correção da concentração sérica de sódio deve ser mais lenta, pois o rápido aumento pode ser perigoso e deve ser evitado nos animais que apresentam hiponatremia grave (sódio <120 mEq/L a nível sérico). Nesses pacientes, a concentração de sódio deve ser aumentada gradualmente em seis a oito horas (NELSON; COUTO, 2015).

Se o paciente se apresentar com hipoglicemia discreta ou moderada, deve ser adicionado glicose ao fluido, obtendo uma solução de 2,5% a 5% de glicose. Se o paciente está sintomático, além da glicose na fluido terapia, deve-se administrar 1 a 2 ml/kg de glicose a 25% em bolus (VARGAS, 2015), conforme realizado na paciente em questão.

Os glicocorticoides que são mais citados na gestão de crises addsonianas são dexametasona, prednisolona e hidrocortisona. A hidrocortisona possui vantagem de fornecer também o apoio de mineralocorticoide de curta duração, e é susceptível de fornecer rapidamente a correção da hipercalemia (SPENCE.; GUNN.; RAMSEY, 2018). A dexametasona é o glicocorticoide de escolha para tratamento do paciente que se encontra em crise aguda, podendo ser administrada por via IV na dose inicial de 0,5 a 1 mg/kg, sendo repetido a cada 12 horas na dose de 0,05 a 01 mg/kg IV até que possa ser administrada a forma oral com segurança, sendo então a escolha para o tratamento agudo da paciente. O uso de prednisolona, prednisona e hidrocortisona irá interferir no teste de estimulação de ACTH, portanto, é indicado seu uso após a confirmação do diagnóstico de HÁ (VARGAS, 2015). A dexametasona não possui efeito mineralocorticoide, mas vai fornecer uma fonte de rápida absorção glicocorticoide (SPENCE.; GUNN; RAMSEY, 2018). A paciente foi tratada com dexametasona quando se encontrava com o quadro agudizado.

A maioria dos pacientes em crise Addisoniana respondem rapidamente ao tratamento (em poucas horas), embora os que se encontram mais debilitados demorem de 2-3 dias para ver uma melhora significativa (SHIEL; MOONEY, 2019), a paciente respondeu rapidamente ao tratamento com dexametasona, apresentando uma melhora significativa comparado ao seu quadro clínico quando entrou em crise addsoniana, contudo, como se encontrava bem debilitada, foi liberada da UTI somente 2 dias após início do tratamento agudo.

3.7.2 Tratamento crônico

O tratamento de manutenção pode ser iniciado assim que o paciente se encontrar estável. Os cães devem apresentar ausência de êmese, fraqueza, depressão, diarreia e estar com bom apetite. As alterações eletrolíticas devem estar normalizadas. A terapia de manutenção inclui o uso de mineralocorticoides e glicocorticoides nos casos de HA primário, e uso exclusivo de glicocorticoides no caso de HA secundário (VARGAS, 2015).

A deficiência de glicocorticoides irá causar letargia (que pode ser fatal), inapetência, fraqueza e sinais gastrointestinais. Até o paciente se encontrar com sinais clínicos normalizados deve ser feito o ajuste de dose. É importante discutir com o tutor o uso crônico deste tratamento, assegurando que o paciente obtenha um acompanhamento do clínico para o resto da vida, realizando a monitorização dos exames sanguíneos e controle de doses da medicação (SPENCE; GUNN; RAMSEY, 2018).

A prednisolona na dose de 0,2-0,4 mg/kg/dia é recomendada, no início do tratamento irão ser utilizados doses mais altas e depois diminuída para a dose efetiva mais baixa, sendo também, recomendado doses mais elevadas em momentos de tensão, como idas ao veterinário ou viagens (SHIEL; MOONEY, 2019).

O acetato de fludrocortisona é um suplemento mineralocorticoide bastante usado. A dose inicial é de 0,02 mg/kg/dia, sendo dividida em duas doses e realizada por via oral. A dose nos primeiros 6 a 18 meses de terapia deve ser maior, pois pode refletir a destruição contínua dos córtices da adrenal, após esse período, a dose atinge um platô e acaba se estabilizando (NELSON; COUTO, 2015). Embora a dose única diária seja eficaz em alguns pacientes, alguns cães apresentam hipercalemia persistente e/ou hiponatremia até o tratamento ser mudado para a administração duas vezes ao dia. No entanto, todos os pacientes devem receber glicocorticoides (como a prednisolona) inicialmente juntamente com o mineralocorticoide até os eletrólitos e sinais clínicos serem normalizados, após isso, pode ser passado somente a terapia crônica (LATHAN; THOMPSON, 2018), como foi realizado na paciente inicialmente, uma associação da prednisolona com a fludrocortisona, continuando sua terapia crônica somente com acetato de fludrocortisona.

4 CONCLUSÃO

Podemos concluir que o hipoadrenocorticismo é uma doença de difícil diagnóstico e pouco comum na clínica veterinária, devido suas apresentações clínicas inespecíficas. É de extrema importância se atentar aos sinais clínicos, visto que a realização de exames complementares bem como o teste confirmatório, quando há suspeita da mesma, é extremamente necessário, e em casos não diagnosticados, a evolução clínica da doença pode levar o paciente a óbito.

Pode-se afirmar que o HA possui um bom prognóstico se diagnosticado rapidamente e quando o tratamento adequado é realizado. É necessário que o responsável pelo paciente tenha ciência que a doença não tem cura, necessitando de uma boa relação com o médico veterinário. O paciente precisará de acompanhamento clínico constante, sendo necessário fazer o ajuste de doses e medicações frequentemente. Contudo, é uma doença controlável e os pacientes possuem uma boa sobrevida e qualidade de vida pós diagnóstico, se tratada rigorosa e corretamente.

REFERÊNCIAS

- ANTI, S. M. A.; GIORGI, R. D. N.; CHAHADE, W. H.; Antiinflamatórios hormonais: Glicocorticoides. **Einstein**, v. 6, supl. 1, p. 159-165, 2008.
- BORIN-CRIVELLENTI, S. Endocrinologia. In: CRIVELLENTI, L.Z.; BORINCRIVELLENTI, S. **Casos de Rotina em Medicina Veterinária de Pequenos Animais**. 2. ed. MedVet: São Paulo, 2015.
- BOTSFORD, A., BEHREND, EN, KEMPPAINEN, RJ, GAILLARD, PR, OPRANDY, F.,; LEE, HP. Teste de estimulação de ACTH em baixas doses em cães com suspeita de hipoadrenocorticismo. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 2018.
- BAUMSTARK, M.E., SIEBER-RUCKSTUHL, N.S., MULLER, C., WEGNER, M., BORETTI, F.C.; REUSCH, C.E. Evaluation of aldosterone concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. **J Vet Intern Med**, v. 28, n.1, p. 154-159, 2014.
- CHURCH, D.B., Canine hypoadrenocorticism. In: MOONEY, C.T., PETERSON, M.E. (Eds.), **BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology** (3ªEd., pp. 172-180), 2004.
- DAMINET, S. How to recognize addison's disease in dogs: "The great pretender". In: Proceedings of 42nd **European Veterinary Conference**; 2008, Amsterdam, p.104-5, 2008.
- ETTINGER, S.; FELDMAN E. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. (7ª ed.). Missouri: Elsevier, 2010.
- FELDMAN, E.C.; PETERSON, M.E. Hypoadrenocorticism. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 14(4), p. 751-766, 1984.
- FELDMAN, E. C., NELSON, R. W., Hypoadrenocorticism (Addison's disease) **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction** (3ª ed.) p. 394-439. EUA: Elsevier. 2004.
- FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W.; REUSCH, C. E.; SCOTT-MONCRIEFF. J. C.; BEHREND, E. N. **Canine and Feline Endocrinology**. 4ed, p.492, St. Louis, 2015.
- GALAC, S., REUSCH, C.E., KOOISTRA, H.S., RIJNBERK, A. ADRENALS. IN: RIJNBERK, A., KOOISTRA, H.S. (Ed.), **Clinical Endocrinology of Dogs and Cats** (2ªEd., pp. 93-154). Hannover: Springer illustrated, 2010.
- GOFF, J.P. Sistema Endócrino in: REECE, W. O. **Dukes: fisiologia dos animais domésticos**. 13. Ed., Editora Guanabara, Rio de Janeiro, 2017.
- GONZÁLEZ, F.D., SILVA, S.C. Bioquímica hormonal. In: Introdução à Bioquímica Clínica Veterinária. Porto Alegre: **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, p.137-174, 2003.
- GRECO, D. S. Hypoadrenocorticism in small animals. **Clinical techniques in small animal practice**, v. 22, n. 1, p. 32-35, 2007.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Hormônios Adrenocorticais. In: **Tratado de fisiologia médica**. 11 Ed. Saunders Elsevier, 2006.

- HANSON, J.M, TENGVALL, K., BONNETT, B.N.; HEDHAMMAR, Å. Naturally Occurring Adrenocortical Insufficiency – An Epidemiological Study Based on a Swedish-Insured Dog Population of 525,028 Dogs. **J Vet Intern Med**, 30(1), p 76-84, 2016.
- HAUCK, C., SCHMITZ, SS, BURGNER, IA, WEHNER, A., NEIGER, R., KOHN, B., Unterer, S. Prevalência e caracterização do hipoadrenocorticismo em cães com sinais de doença gastrointestinal crônica: um estudo multicêntrico. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 2020.
- KLEIN, S. C.; PETERSON, M. E. Canine hypoadrenocorticism: part I. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 51, n. 2, p. 179, 2010.
- KLEIN, B. G. **Cunningham tratado de fisiologia veterinária**. 5. Ed. Elsevier Brasil, 2014.
- KIMURA, Y., IWAKI, S., KAMESHIMA, S.,; ITOH, N. Um caso de hipoadrenocorticismo canino que necessita de transfusão de sangue para anemia aguda grave devido a hemorragia gastrointestinal. **Journal of Veterinary Medical Science**, 2019.
- KINTZER, P.P., PETERSON, M. E. Hypoadrenocorticism, **Kirk's Current Veterinary Therapy XIV**, 14^a ed, pp.231-235, EUA: Elsevier Saunders, 2009.
- K.L. REAGAN, B.A. REAGAN, C. GILOR, Machine learning algorithm as a diagnostic tool for hypoadrenocorticism in dogs, **Domestic Animal Endocrinology**, v. 72, p.1-9, 2020,
- LATHAN, P.,; THOMPSON, A. Manejo do hipoadrenocorticismo (doença de Addison) em cães. **Veterinary medicine: Research and Reports**, Volume 9, 1-10, 2018.
- MARTIN, P. A., CRUMP, M. H. The Adrenal Gland. In: PINEDA, M. H., DOOLEY, M. P. **Veterinary Endocrinology and Reproduction**. (5^a Ed., pp.165-200), 2013.
- MASCHIETTO, L. A.; GONZALEZ, R. Síndrome poliúria e polidipsia in: JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P. D; KOGIKA, M. M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1ed, Rocca, Rio de Janeiro, 2015.
- MENDES, Marta Sofia Miguel Ribeiro. Insuficiência adrenal em cães: estudo retrospectivo de 6 casos clínicos. **Repositório da Universidade de Lisboa**, p 1- 84, 2013.
- MELIAN, C., STEFANACCI, J., PETERSON, M.,; KINTZER, P. Achados radiográficos em cães com hipoadrenocorticismo primário de ocorrência natural. **Journal of the American Animal Hospital Association**, 35 (3), 208-212, 1999.
- MORAIS, H. A.; DIBARTOLA, S. P. Advances in Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders, **Vet Clin Small Anim**, p 423-754, 2008.
- NELSON, R.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5. Ed., Elsevier Brasil, 2015.
- RODRIGUES, A. M. C., Alterações eletrolíticas no hipoadrenocorticismo canino. **Repositório Científico Lusófona**, Lisboa, 2017.

REUSCH CE. Hipoadrenocorticismo. In: Ettinger SJ, Feldman EC, editores. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 5ª ed. Filadélfia: WB Saunders. pp. 1488–1499, 2000.

SAITO, M., Olby, N. J., Obledo, L., Gookin, J. L. Muscle Cramps in Two Standard Poodles With Hypoadrenocorticism, **Journal of the American Animal Hospital Association**, v38, p 437-443, 2002.

SCOTT-MONCRIEFF, C. A doença de Addison no Cão, **Veterinary Focus**, 21, p. 19-26. 2011.

SHIEL, RE E MOONEY, CT. Redefinindo o paradigma do hipoadrenocorticismo atípico em cães. **Companion Animal**, 24 (3), 132-140, 2019.

TILLEY, L. P.; SMITH, J. R. **Consulta Veterinária em 5 minutos: Espécies Canina e Felina**. 5. Ed. Manole, Barueri, 2015

THOMPSON, A. L. *et al.* Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985–2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 230, n. 8, p. 1190-1194, 2007.

VAN LANEN K, SANDE A. canine hypoadrenocorticism: pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Top Companion Anim Med**, 29(4), p-88-95, 2014.

VARGAS, M. A. Hipoadrenocorticismo in: in: JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P. D; KOGIKA, M. M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1ed, Rocca, Rio de Janeiro, 2015.

WAKAYAMA, JA, FURROW, E., MERKEL, LK.,; Armstrong, PJ. Um estudo retrospectivo de cães com hipoadrenocorticismo atípico: um corte diagnóstico ou continuum? **Journal of Small Animal Practice**, 58 (7), 365-371, 2017.