

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

LISSA DOMINGUES MAGIONI

HIPOADRENOCORTICISMO EM CÃO – RELATO DE CASO

UBERLÂNDIA
2019

LISSA DOMINGUES MAGIONI

HIPOADRENOCORTICISMO EM CÃO- RELATO DE CASO

Trabalho apresentado à banca examinadora como requisito a aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II, da graduação de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia.

Orientador(a): Profa. Dra. Carolina Franchi João

UBERLÂNDIA

2019

LISSA DOMINGUES MAGIONI

HIPOADRENOCORTICISMO EM CÃO- RELATO DE CASO

Trabalho apresentado à banca examinadora como requisito à aprovação na disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II, da graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia.

Uberlândia, 11 de Julho de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Carolina Franchi João
Universidade Federal de Uberlândia – UFU

Prof. Dr. José Eugênio Diniz Bastos
Universidade Federal de Uberlândia – UFU

Prof. Dra. Vanessa M. Fayad Milken
Universidade Federal de Uberlândia – UFU

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais Alexandre e Beatra e minha irmã Kally por todo apoio, confiança e amor incondicional até aqui, apesar de todas as dificuldades. Por serem a minha base e sustento. Sem eles nada disso seria possível.

Aos meus tios, Mariza e Jorge, que me apoiaram e me ajudaram durante a minha etapa pré-vestibular e aos meus padrinhos, Fátima e Wilson, que me acolheram durante a mesma como parte da família.

Agradeço ao meu namorado Guilherme por estar junto comigo, me dando apoios nesses 5 anos. Agradeço por toda confiança, paciência e companheirismo mesmo com a distância.

Aos meus amigos que fiz na universidade, Amanda, Maressa, Ully e Roger por todos os momentos de desespero, brigas (que não faltaram) e alegrias compartilhados durante a graduação e por tornarem a caminhada ao longo desses 5 anos um pouco menos monótona.

Aos meus anjinhos de quatro patas, em especial à primeira de todas, minha Melzinha que esteve comigo durante 12 anos, num dos momentos mais especiais da minha vida e que fez despertar e crescer em mim esse amor pela Medicina Veterinária.

À professora Carol, pelo apoio, orientação e confiança.

A todos os professores por todos os conhecimentos até aqui passados, que serão levados por toda minha vida não só profissional, como pessoal.

A esta universidade, seu corpo docente, direção e administração que oportunizaram a janela que hoje vislumbro um horizonte superior, pelo mérito e ética aqui presentes.

Aos membros da banca por dedicarem um pouco do seu tempo em ajudar na melhoria do presente trabalho.

A todos que aqui não foram citados, mas que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

RESUMO

O presente relato descreve um caso de hipoadrenocorticismo (HA) em uma fêmea canina, sem raça definida (SRD), de onze anos de idade, atendida pelo setor de Clínica Médica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HV-UFU) e acompanhada pelo setor de endocrinologia do mesmo. O animal apresentava inicialmente letargia, apatia progressiva, êmese esporádica e hematoquezia. Adiante passou a apresentar hipoglicemia, tremores, poliúria e polidipsia. O animal inicialmente foi tratado para enterites parasitária e alimentar e gastrite. Os achados laboratoriais foram anemia normocítica normocrômica e ausência de leucograma de estresse, hipoglicemia, azotemia, isostenúria e sedimentos urinários inativos. Alterações eletrolíticas foram marcadas por hiponatremia e leve e leve hipercalemia. No eletrocardiograma foram encontradas ondas P de normais a aumentadas e alargamento do complexo QRS com diminuição na amplitude. Diante desses achados foi dosado o cortisol basal, que se encontrava abaixo dos valores de referência e feito o teste de estimulação para ACTH foi onde detectou-se a ausência de resposta a essa administração confirmando então hipoadrenocorticismo primário. O animal foi tratado com prednisona e fludrocortisona.

Palavras-chave: doença de Addison, mineralocorticoides, glicocorticoides, cão.

ABSTRACT

The stud describes describes a case of hypoadrenocorticism in a mixed-breed eleven years old canine female of examined at the Veterinary Hospital of the Federal University of Uberlândia and accompanied by the endocrinology sector of the same. The animal initially presented lethargy, progressive apathy, sporadic emesis and hematochezia. He went on to have hypoglycemia, tremors, polyuria, and polydipsia. The animal was initially treated for parasitic and food enteritis and gastritis. The laboratory findings were normochromic normocytic anemia and absence of leukogram of stress, hypoglycemia, azotemia, isostenuria and inactive urinary sediments. Electrolyte changes were marked by hyponatremia and mild and mild hyperkalemia. In the electrocardiogram, normal and augmented P waves were found and QRS enlargement with a decrease in amplitude. In view of these findings, baseline cortisol was measured, which was below the reference values and the ACTH stimulation test was performed where the absence of response to this administration was detected, thus confirming primary hypoadrenocorticism. The animal was medicated with prednisone and fludrocortisone.

Key words: Addison's disease, mineralocorticoids , glucocorticoids, dog.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sinais relacionados durante a anamnese de cães com hipoadrenocorticismo	13
Tabela 2. Sinais observados em cães com hipoadrenocorticismo durante o exame físico.....	14
Tabela 3. Hemograma de uma canina, SRD, 11 anos de idade com suspeita de hipoadrenocorticismo	20
Tabela 4. Bioquímica de uma canina, SRD, 11 anos de idade com suspeita de hipoadrenocorticismo	20
Tabela 5. Hemograma de uma canina, SRD, 11 anos de idade com suspeita de hipoadrenocorticismo	21
Tabela 6. Hemograma de uma canina, SRD, 11 anos de idade com suspeita de hipoadrenocorticismo	23
Tabela 7. Bioquímica de uma canina, SRD, 11 anos de idade com suspeita de hipoadrenocorticismo	23
Tabela 8. Urinálise de uma canina, SRD, 11 anos de idade com suspeita de hipoadrenocorticismo	24
Tabela 9. Bioquímica de uma canina, SRD, 11 anos de idade com suspeita de hipoadrenocorticismo	25
Tabela 10. Bioquímica de uma canina, SRD, 11 anos de idade com suspeita de hipoadrenocorticismo	26
Tabela 11. Hemograma de uma canina, SRD, 11 anos de idade com suspeita de hipoadrenocorticismo	27
Tabela 12. Bioquímica de uma canina, SRD, 11 anos de idade com suspeita de hipoadrenocorticismo	27

CONTEÚDO

1 Introdução	9
2 Revisão de Literatura.....	10
2.1 Glândulas adrenais	10
2.1.1 Mineralocorticoides	10
2.1.2 Glicocorticoides.....	11
2.2 Hipoadrenocorticismo ou <i>Doença de Addison</i>	11
2.2.1 Etiopatogenia	11
2.2.2 Anamnese.....	12
2.2.2.1 Síndrome poliúria/polidipsia (PU/PD).....	13
2.2.3 Sinais Clínicos	13
2.2.4 Exame físico.....	14
2.2.5 Diagnóstico.....	15
2.2.5.1 Exames de imagem	15
2.2.5.2 Alterações laboratoriais	16
2.2.5.2.1 Hemograma.....	16
2.2.5.2.2 Bioquímica.....	16
2.2.5.2.3 Urinálise	16
2.2.5.2.4 Teste de estimulação com ACTH.....	17
2.2.5.2.5 Dosagem de ACTH endógeno.....	17
2.2.6 Tratamento.....	17
2.2.6.1 Hipoadrenocorticismo primário agudo.....	17
2.2.6.2 Hipoadrenocorticismo secundário	18
3 Relato de caso	19
4 Discussão.....	28
5 Conclusão	31
REFERÊNCIAS.....	32

1 Introdução

O hipoadrenocorticismismo ou “*Doença de Addison*” é uma enfermidade pouco comum em cães, porém bem descrita na endocrinologia veterinária. Mimetiza doenças intestinais, renais e/ou cardiovasculares. Por seu caráter de manifestações inespecíficas é uma doença muitas vezes grave (NELSON; COUTO, 2006; BORIN-CRIVELLENTI, 2015; FELDMAN et al. 2015). Essas condições são causadas pela deficiência de glicocorticóides e/ou mineralocorticóides que são hormônios produzidos pelas adrenais e importantes por manter a homeostasia vascular (FELDMAN et al. 2015).

O presente relato tem objetivo alertar aos clínicos Médicos Veterinários sobre a insuficiência adrenocortical que, por suas manifestações clínicas inespecíficas e muito parecidas com alterações em outros sistemas, se torna graves caso não seja diagnosticada rapidamente.

2 Revisão de Literatura

2.1 Glândulas adrenais

Os tecidos endócrinos são aqueles que produzem hormônios que irão atuar em células alvo chegando através da corrente sanguínea, regulando metabolismo e funções celulares em conjunto com o sistema nervoso autônomo e seu principal meio de controle é pela retroalimentação negativa ou *feedback* negativo (KLEIN, 2014; GOFF, 2017).

As glândulas adrenais foram descritas pela primeira vez em 1563 e foram chamadas de *glandular renibus incumbentes*, passando então a ser denominadas como *capsular renales* e *capsular suprarenalis* até finalmente, em 1985 a serem denominadas como adrenais (VARGAS, 2015). Mesmo sendo conhecida desde o século 16 sua função só foi elucidada quando Thommas Addison descreveu em humanos uma síndrome associada a insuficiência adrenal, que recebeu o nome de doença de Addison sendo também chamada de hipoadrenocorticismo (HA) (VARGAS, 2015)

As adrenais são em par, apresentando-se abaixo do peritônio e cranial a cada um dos rins. Possuem duas camadas distintas: a medula adrenal, responsável pela produção de catecolaminas, e o córtex adrenal sendo este dividido em zona glomerulosa, zona fasciculada e zona reticular respectivamente da parte mais externa para a mais interna. A zona glomerulosa produz os mineralocorticoides que são responsáveis pelo equilíbrio eletrolítico do animal. A zona fasciculada é responsável pela produção dos glicocorticoides que atua no metabolismo da glicose e na resposta ao estresse. A zona reticular é singular, pois apesar de produzir alguns glicocorticoides ela também secreta alguns androgênios (GOFF, 2017).

Todos os hormônios produzidos pelo córtex adrenal em sua primeira etapa de produção são sintetizados a partir do colesterol e regulados pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) produzido na adeno-hipófise (GOFF, 2017).

2.1.1 Mineralocorticoides

O principal mineralocorticoide produzido é a aldosterona regulada pela concentração extracelular de potássio e pela angiotensina II, sendo também produzidas

pequenas quantidades de seu precursor desoxicorticosterona (GOFF, 2017) sendo estes são responsáveis pela reabsorção tubular dos íons sódio, e a secreção tubular de íons potássio (NELSON; COUTO, 2006) e pela homeostasia da pressão arterial (KLEIN, 2014).

Estudos recentes mostram que células da zona glomerular renal possuem receptores para a corticotrofina que, embora pequeno, tem papel também na secreção de mineralocorticoides (KLEIN, 2014).

2.1.2 Glicocorticoides

O cortisol é o principal glicocorticoide produzido e a corticosterona é produzida em baixa quantidade nos mamíferos, porém é o principal glicocorticoide produzido por aves, reptéis, anfíbios e roedores (GOFF, 2017). Tem como efeitos o estímulo da gliconeogênese, o aumento da glicose sérica, a lipólise, catabolismo muscular e hepático, supressão do sistema imune com consequente bloqueio da resposta inflamatória, dentre outros (KLEIN, 2014) e é regulado pelo ACTH produzido pela adeno-hipófise e este por sua vez, pelo hormônio de liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH-RH) secretado pelo hipotálamo (GOFF, 2017).

2.2 Hipoadrenocorticismismo ou *Doença de Addison*

2.2.1 Etiopatogenia

O HA é uma doença pouco comum em cães e rara em gatos (NELSON; COUTO, 2006; BORIN-CRIVELLENTI, 2015) ocorre devido à deficiência de mineralocorticoides e/ou glicocorticoides, podendo ser primária (típica ou atípica) e secundária (NELSON; COUTO, 2006).

A forma primária típica se mostra como uma deficiência de glico e mineralocorticoides, principalmente a aldosterona, que se dá devido a destruição ou atrofia das três camadas do córtex da adrenal (MORAIS ; DIBARTOLA, 2008; BORIN-CRIVELLENTI,2015) e sua principal causa é imunomediada (MITCHELL; PEARCE, 2012; BOAG; CATCHPOLE, 2014), podendo também ser devido a doenças fúngicas (como coquicidiose e criptococose), amiloidose adrenal, tumores, entre outras.

As causas iatrogênicas se dão nos casos de adrenalectomias e tratamentos prolongados com mitotano ou trilostano (CHURCH, 2004; MORAIS; DIBARTOLA, 2008).

A forma primária atípica evidencia apenas a deficiência de glicocorticoides sem que os mineralocorticoides sejam afetados, sendo que a minoria dos animais apresenta esse tipo da doença, que representa apenas 10% dos casos de HA primário (KLEIN; PETERSON, 2010).

A forma secundária é ainda menos comum, representando apenas 2-4% de todos os casos de hipoadrenocorticismo (KELCH, 1996; BOAG ; CATCHPOLE, 2014) e se apresenta como uma deficiência de glicocorticoides causada pela secreção de ACTH diminuída devido a uma disfunção hipofisária provocando atrofia das zonas reticular e fasciculada, (NELSON; COUTO, 2006) como a secreção dos mineralocorticoides são relativamente independentes de ACTH, estes se mantêm praticamente inalterados (MCGONIGLE; RANDOLPH; GOLDSTEIN, 2013) podendo se concluir então que o hipoadrenocorticismo secundário será sempre atípico, uma vez que este se apresenta sempre como uma deficiência apenas na produção de glicocorticoides. Sua principal causa está associada a parada abrupta de tratamentos prolongados com corticosteroides, fazendo com que o eixo hipotalâmico-hipofisário não consiga responder a súbita falta de glicocorticoides (GRECO, 2007).

2.2.2 Anamnese

Os animais que apresentam hipoadrenocorticismo primário no geral chegam a clínica com história de depressão, letargia, perda de peso, vômito, diarreia, fraqueza muscular grave, tremores e poliúria e polidipsia (NELSON; COUTO, 2006; GRECO, 2007; KLEIN; PETERSON, 2010). A Tabela 1 mostra os achados desses sintomas em animais com HA.

Tabela 1. Sinais relacionados durante a anamnese de cães com hipoadrenocorticismo

Sintomas	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.

2.2.2.1 Síndrome poliúria/polidipsia (PU/PD)

Em cães e gatos a polidipsia é definida quando há uma ingestão hídrica maior que 100ml/kg/dia enquanto que a poliúria é a produção de urina maior que 50/ml/kg/dia sendo encontradas comumente em conjunto o que torna importante para o diagnóstico a determinação da sua causa primária (MACSHIETTO; GONZALEZ, 2015). Na maioria dos pacientes, a polidipsia ocorre como um mecanismo compensatório à poliúria e ocasionalmente a polidipsia é um processo primário, que será vista em distúrbios comportamentais e neurológicos (TILLEY; SMITH JR., 2015). Nos pacientes com doença de Addison, que cursa com uma produção ineficiente de aldosterona, ocorre uma perda de água e sódio e reabsorção de potássio e hidrogênio o que pode levar a síndrome PU/PD compensatória (MELIÁN; PETERSON, 1996) que apesar de não comumente presente, quando associado à perda de peso, diminuição de apetite, vômito, fraqueza e mal estar, (TILLEY; SMITH, 2015) bem como alterações que mimetizam afecções renais e cardíacas (FELDMAN et al. 2015) pode ser um forte indicio desta.

2.2.3 Sinais Clínicos

Animais que apresentam a doença de Addison frequentemente apresentam sinais que hora se apresentam, hora não, ou seja, são sintomas de caráter intermitente

(GRECO, 2007; KLEIN; PETERSON, 2010; BORIN-CRIVELLENTI, 2015). O período de exacerbação da doença, que podem resultar em crise addisoniana, ocorre geralmente em situações de stress como viagens, idas ao veterinário e mudanças na rotina do animal (GRECO, 2007; KLEI; PETERSON, 2010).

Os sinais de trato gastrointestinal podem aparecer devido à quantidade insuficiente de cortisol que afeta a mucosa gástrica, a motilidade e a perfusão tecidual levando a formação de úlceras e consequente vômito e diarreia. Na maioria das vezes esses sintomas respondem ao tratamento suporte com fluidoterapia. Sinais neurológicos podem ocorrer devido a hiponatremia severa que resulta em convulsões, ataxia e colapso e junto com regurgitação por megaesôfago, hematoquezia, melena e hematêmese, que são sintomas menos frequentes. (SILVA et. al. 2011; ROMÃO; ANTUNES, 2012; VAN LANEN; SANDE, 2014; WAKAYAMA et. al. 2017).

2.2.4 Exame físico

Dor abdominal, desidratação e baixa condição corporal podem ser identificadas ao exame físico (MELIÁN; PETERSON, 1996; ROMÃO; ANTUNES, 2012; VAN LANEN; SANDE, 2014). Hipotermia, hipotensão e bradicardia são manifestações do hipoaldosteronismo (BORIN-CRIVELLENTI, 2015) bem como aumento de tempo de preenchimento capilar e pulso fraco. Tais manifestações caracterizam a crise addisoniana que pode levar a choque hipovolêmico e depressão mental grave (MELIÁN; PETERSON, 1996; ROMÃO; ANTUNES, 2012; VAN LANEN; SANDE, 2014). A frequência desses sintomas pode ser observada na Tabela 2.

Tabela 2. Sinais observados em cães com hipoadrenocorticismo durante o exame físico

Sintomas	Percentual
Depressão	86 a 87%
Fraqueza	74 a 76%
Desidratação	45 a 46%
Hipotermia	34 a 35%
Aumento no tempo de preenchimento capilar	29 a 34%
Pulso fraco	18 a 20 %
Bradycardia (menos que 70 bpm)	18%
Melena	6 a 15%
Dor abdominal	6 a 10%

Fonte: Vargas, 2015.

2.2.5 Diagnóstico

O diagnóstico é baseado nos sinais clínicos, nas alterações eletrolíticas e confirmação com o teste de estimulação com ACTH (MELIÁN; PETERSON, 1996).

São condizentes com HA primário azotemia, acidose metabólica, hipocloremia, hipercalemia e hiponatremia com relação sódio/potássio menor que 27:1, porém as alterações eletrolíticas podem não estar presentes, como ocorre no hipoadrenocorticismo atípico (BORIN-CRIVELLENTI, 2015).

2.2.5.1 Exames de imagem

Na ultrassonografia é possível encontrar as adrenais reduzidas de tamanho, que sugere atrofia adrenocortical, reforçando o diagnóstico de HA (ADLER, et al. 2007).

Na radiografia é possível se identificar megaesôfago e sinais de hipovolemia como estreitamento da veia cava e artéria pulmonar, que apesar de pouco comuns, associados com outros achados, podem direcionar o diagnóstico. (MELIÁN ; PETERSON, 1996; GRECO, 2007; VARGAS, 2015). Alguns cães podem ainda apresentar microhepatia na radiografia abdominal (MELIÁN et al., 1999).

No eletrocardiograma (ECG) podemos identificar aumento da amplitude da onda T e diminuição da amplitude da onda P, bem como encurtamento do intervalo QT e aumento do intervalo PR (BORIN-CRIVELLENTI, 2015; VARGAS, 2015). Bloqueio

cardíaco de 2º grau e fibrilação atrial também podem estar presentes (MELIÁN; PETERSON, 1996; ROMÃO; ANTUNES, 2012).

2.2.5.2 Alterações laboratoriais

2.2.5.2.1 Hemograma

Pode-se encontrar anemia normocítica normocrômica arregenerativa, comum a doenças crônicas, porém no caso de perdas importantes como em hemorragias gastrointestinais, poderemos ter anemia regenerativa. No leucograma, linfocitose e/ou eosinofilia podem estar presentes, sem leucograma de estresse (VAN LANEN; SANDE, 2014; VARGAS, 2015).

2.2.5.2.2 Bioquímica

No HA as alterações bioquímicas mais encontradas são, como já falado anteriormente, os desequilíbrios eletrolíticos, e a azotemia. Como em todos os casos de hipovolemia e baixa perfusão renal haverá a presença de azotemia pré-renal, que não deve ser confundida com insuficiência renal aguda (IRA), sendo que neste a densidade urinária estará baixa (1,008 a 1,020) e no HA a haverá aumento compensatório da densidade urinária (superior a 1,030) (MELIÁN; PETERSON, 1996; VARGAS, 2015). Outras alterações também podem estar presentes: hipoglicemia, hipoalbuminemia, hipocolesteronemia e aumento das enzimas hepáticas alanina aminotransferase e fosfatase alcalina (THOMPSON, et al. 2007; VAN LANEN; SANDE, 2014; VARGAS, 2015).

2.2.5.2.3 Urinálise

No HA haverá aumento compensatório da densidade urinária (superior a 1,030) (MELIÁN; PETERSON, 1996; VARGAS, 2015), no entanto alguns cães com HA podem apresentar isostenúria devido à perda crônica de sódio na urina e prejuízo na reabsorção pelos túbulos coletores e serem erroneamente diagnosticados com IRA (VARGAS, 2015).

2.2.5.2.4 Teste de estimulação com ACTH

O teste de estimulação com ACTH é o exame que vai dar o diagnóstico definitivo de HA. Deve-se dosar o cortisol basal e o cortisol pós administração de ACTH, sendo este menor que 2 μ g/dL é confirmado o hipoadreno, já que não houve resposta da adrenal frente a estimulação. Apesar de ser um teste com sensibilidade de 100% para o HA, ele não permite diferenciar o primário do secundário (ROMÃO ; ANTUNES, 2012; BORIN-CRIVELENTTI, 2015).

2.2.5.2.5 Dosagem de ACTH endógeno

Para poder diferenciar o tipo de HA é necessário dosar as concentrações de ACTH endógenas. No HA primário, por não apresentarem *feedback* negativo do cortisol, a ACTH encontra-se elevada, enquanto no secundário se encontra baixa, pois como já foi explicado anteriormente, este tipo de HA é devido a uma deficiência na secreção de ACTH secretada pela hipófise (GRECO, 2007; RIJNBERK ; KOOISTRA, 2010; ROMÃO ; ANTUNES, 2012; VARGAS,2015).

2.2.6 Tratamento

Muitas vezes o tratamento deve ser instituído antes mesmo da confirmação do diagnóstico pelos testes de estimulação de ACTH e/ou dosagem de cortisol, e deve ser baseado nos sinais clínicos, dosagens bioquímicas e ECG (BORIN-CRIVELENTTI, 2015).

2.2.6.1 Hipoadrenocorticism primário agudo

A hipovolemia é a manifestação mais evidente da crise addisoniana e deve ser revertida senão pode levar o animal a óbito rapidamente por choque (MORAIS ; DIBARTOLA, 2008).

O tratamento baseia-se na fluidoterapia parenteral, para corrigir hipovolemia, hiponatremia e hipocloremia, correção da hipercalemia, correção da hipoglicemia, correção da acidose metabólica, bem como suplementação de glicose e

mineralocorticoides. Os glicocorticoides que podem ser usados são succinato sódico de hidrocortisona na dose de 5-10mg/kg IV ou succinato sódico de prednisolona na dose de 4-20mg/kg IV inicialmente e após estabilização do paciente faz-se fosfato sódico de dexametasona 0,05-0,1mg/kg IV, BID durante a hospitalização até que o animal possa receber medicação oral com segurança. A suplementação de mineralocorticoides inicia-se logo que o animal apresenta alterações em Na e K e é feita com acetato de fludrocortisona 0,02mg/kg/dia, VO, BID que passa para prednisona 0,25-0,5mg/kg, VO, BID e acetato de fludrocortisona 0,02mg/kg/dia, VO, BID após reestabelecimento da alimentação e ingestão de água oral (BORIN-CRIVELENTTI, 2015).

2.2.6.2 Hipoadrenocorticismo secundário

Como sua principal causa está associada a parada abrupta de tratamentos prolongados com corticosteroides levando a uma perda do controle hipofisário sobre sua produção o tratamento baseia-se na suplementação com glicocorticoides (GRECO, 2007; BORIN-CRIVELENTTI, 2015) que deve ser de 0,25-0,5mg/kg, VO, BID com reajuste durante o tratamento se necessário. Deve-se reduzir de forma lenta e gradual a dose e a frequência da medicação até sua total retirada depois de se constatar adequada resposta das adrenais no teste de estimulação de ACTH (BORIN-CRIVELENTTI, 2015).

3 Relato de caso

Foi atendida no HV- UFU uma canina, fêmea, sem raça definida de onze anos de idade, com a queixa de apatia há mais ou menos 30 dias, diarreia com presença de sangue há quatro dias e episódios esporádicos de êmese, apresentando apetite caprichoso.

Durante a anamnese foi relatado cansaço fácil, dispneia de esforço e normodipsia. Animal possuía vacinação antirrábica e polivalente e havia sido vermifugada há um ano. Ao exame físico animal apresentou-se alerta e responsivo ao meio, mucosas normocoradas, tempo de preenchimento capilar menor que 2 segundos, sem sinais de desidratação, frequência cardíaca (FC) 74 batimentos por minuto (bpm), frequência respiratória (FR) 20 movimentos por minuto (mpm), respiração toracoabdominal, linfonodos não reativos, temperatura retal (TR) de 39°C, pulso forte e rítmico.

Suspeitou-se inicialmente de pancreatite, enterite de origem alimentar ou parasitária, sendo solicitados os exames complementares hemograma, creatinina, ALT, ALB, coproparasitologia e ultrassonografia para excluir diagnósticos diferenciais. No hemograma (tabela 3) houve a presença de uma anemia normocítica normocrômica arregenerativa, sem outras alterações. Na bioquímica (tabela 4) não foram observadas alterações importantes estando a creatinina, ALT e ALB dentro dos valores de referência normais e a fosfatase alcalina levemente elevada, menos de duas vezes o valor de normalidade. Não foi possível a realização do coproparasitológico durante a consulta e a tutora não conseguiu coletar amostra em casa. No exame ultrassonográfico o animal apresentou conteúdo líquido e gasoso nas alças intestinais e nenhuma outra alteração relevante. Devido à falta do coproparasitológico, o histórico, sinais clínicos e exames realizados as novas suspeitas incluíram enterite parasitária por protozoários, e outros parasitas e enterite alimentar.

Tabela 3. Hemograma de uma canina, SRD, 11 anos de idade com suspeita de hipoadrenocorticismo

ERITROGRAMA		LEUCOGRAMA		
Hemácias	4,63x10 ⁶ /mm ³	Leucócitos	8.400/mm ³	
Hemoglobina	10,5g%	Neutrófilos	Mielócitos	00%
			Metamielócitos	00%
			Bastonetes	00%
			Segmentados	54%
VCM	67,3µm ³			
HCM	22,8pg	Eosinófilos	07%	
Plaquetas	333.000/mm ³	Basófilos	00%	
Hematócrito	30,8%	Monócitos	02%	
CHCM	34,2g/dL	Linfócitos	37%	
RDW	13,5%			
VPM	8,9µm ³			
Obs.: Proteína Plasmática			5,8g/dL	

Tabela 4. Bioquímica de uma canina, SRD, 11 anos de idade com suspeita de hipoadrenocorticismo

EXAMES SOLICITADOS		VALOR DE REF.
Creatinina	0,70mg/dL	0,5-1,5mg/dL
Fosfatase Alcalina	115,1U/L	10-92U/L
ALT	42,0U/L	10-88U/L
Albumina	2,60g/dL	300-1530g/dL

Foi então prescrito vermífugo, Drontal® plus 663mg 1 comprimido a cada 24 horas (SID) durante 3 dias repetindo após 15 dias mais 3 doses SID, Giardicid suspensão 0,5 ml/kg a cada 12 horas (BID) por 5 dias, descansando-se 5 dias e repetindo o intervalo anterior, dimeticona 40mg/animal a cada 8 horas (TID) por 7 dias e Hemolitan Pet 1 gota/Kg SID durante 30 dias.

Em retorno o animal apresentou pouca melhora ainda em inapetência, aceitando apenas carne bovina e frango em pequenas quantidades, bebendo

pouca água, apatia, porém, sem êmese e diarreia. No hemograma não apresentou alterações (tabela 5).

Tabela 5. Hemograma de uma canina, SRD, 11 anos de idade com suspeita de hipoadrenocorticismo

ERITROGRAMA		LEUCOGRAMA		
Hemácias	5,36x10 ⁶ /mm ³	Leucócitos	12.300/mm ³	
Hemoglobina	11,0g%	Neutrófilos	Mielócitos	00%
			Metamielócitos	00%
			Bastonetes	08%
			Segmentados	48%
VCM	60,1µm ³			
HCM	20,5pg	Eosinófilos	07%	
Plaquetas	610.000/mm ³	Basófilos	00%	
Hematócrito	32,2%	Monócitos	01%	
CHCM	34,2g/dL	Linfócitos	36%	
RDW	13,4%			
VPM	9,4µm ³			
Obs.: Proteína			7,2g/dL	
Plasmática				

Foi recomendado para proprietária continuar o tratamento e oferecer alimentação com Royal Canin Recovery®.

Após o último retorno a proprietária relatou piora no quadro, inapetência, oligodipsia e fezes escurecidas. Animal perdeu de 100 g de peso. Com a suspeita de gastrite foi prescrito então Ranitidina 2mg/kg BID e Omeprazol 1mg/kg SID em jejum, buscando a melhora do quadro.

Após leve melhora, o animal retornou com histórico de hematoquezia e êmese tendo sido internado nos dias anteriores em outra clínica onde foi constatada hipoglicemia. Durante a internação e o animal foi medicado com Metronidazol, Sulfametoxazol com Trimetoprim, Ranitidina e Ondansetrona e após isso foi trazido ao atendimento do hospital. Ao exame físico apresentou prostração, mucosas hipocoradas, TPC 3 segundos, temperatura retal 37,1°C, FC de 108 bpm e desidratação de 8%. Foram realizadas durante

a internação as mesmas medicações anteriormente realizadas em outra clínica, acrescidas apenas de nutrição microenteral 0,1ml/kg/hora. Durante a internação animal apresentou hipoglicemia com valor de 36mg/dl, devido a isso animal foi mantido em fluidoterapia com solução glicosada a 2,5% e bolus de 0,5ml/kg de glicose 50% respondendo imediatamente, perdendo o estado de prostração para alerta. No final do dia, animal apresentou-se hidratado, sem êmese e sem diarreia e alerta sendo então liberado para casa com receita das medicações realizadas na internação, mel e glicopan pet já receitado pela outra clínica. Após a internação, animal não apresentou mais fezes escuras, estava se alimentando apenas de ração pastosa forçada em seringa, porém apresentou êmese e vários episódios de tremores e gemidos. Tutora relatou que não fez uso do omeprazol e sucralfato prescritos.

Foram então repetidos os exames hemograma (tabela 6) e bioquímica (tabela 7), acrescido de sangue oculto nas fezes, que se apresentou positivo e urinálise (tabela 8), tendo como suspeita neoplasia, insulinoma, HA, doença intestinal inflamatória e gastrite crônica devido aos sinais de vômito crônico, diarreia, hipoglicemia e inapetência. Foi então observado anemia normocítica normocrômica, porém com melhora em relação ao primeiro hemograma, trombocitose, desvio para esquerda leve com neutropenia. Na bioquímica encontrou-se azotemia leve com ureia 79,6 g/dl, creatinina 1,6, albumina levemente baixa 2,08 g/dl, bem como hiponatremia. Na urinálise observou-se isostenúria com densidade de 1,018 e sedimentos urinários inativos.

Tabela 6. Hemograma de uma canina, SRD, 11 anos de idade com suspeita de hipoadrenocorticismo

ERITROGRAMA		LEUCOGRAMA		
Hemácias	5,02x10 ⁶ /mm ³	Leucócitos	13.400/mm ³	
Hemoglobina	10,3g%	Neutrófilos	Mielócitos	00%
			Metamielócitos	00%
			Bastonetes Segmentados	02%
				54%
VCM	58,2µm ³			
HCM	20,5pg	Eosinófilos	05%	
Plaquetas	365.000/mm ³	Basófilos	00%	
Hematócrito	29,2%	Monócitos	02%	
CHCM	35,3g/dL	Linfócitos	37%	
RDW	13,4%			
VPM	9,1µm ³			
Obs.: Proteína Plasmática			6,2g/dL	

Tabela 7. Bioquímica de uma canina, SRD, 11 anos de idade com suspeita de hipoadrenocorticismo

EXAMES SOLICITADOS	VALOR DE REF.	
Creatinina	1,65mg/dL	0,5-1,5mg/dL
ALT	27,0U/L	10-88U/L
Albumina	2,08g/dL	2,6-3,3g/dL
Ureia	79,6g/Dl	15-40mg/dL
Sódio	126,0mEq/L	141-153mEq/L
Potássio	4,6mEq/L	3,7-5,8mEq/L

Tabela 8. Urinálise de uma canina, SRD, 11 anos de idade com suspeita de hipoadrenocorticismo

EXAME FÍSICO		ELEMENTOS ANORMAIS		SEDIMENTO	
Volume	4ml	Albumina	Neg	Cilindros	0
Cor	Amarelo	Acetona	Neg	Cél. Epiteliais	Raros
Densidade	1,018	Glicose	Neg	Hemácias	Raros
Cheiro	Suigeneris	Hemoglobina	Neg	Piócitos	Raros
Aspecto	Ligeiramente turvo	Pigmentos biliares	Pos+	Muco	0
Reação	Ácida	Sais biliares	Neg	Cristais	0
		Urobilinogênio	Neg	Espermatozoide	0

Foi então prescrito a tutora Pantoprazol 1mg/kg SID, sucralfato 30mg/kg TID e ração N&D cordeiro e Blueberry recomendado acrescentar requeijão ou molhar a ração com água. Foi feito encaminhamento para realização de ecocardiograma, eletrocardiograma e endoscopia com biópsia gástrica e duodenal.

Ao eletrocardiograma a onda P estava de normal à aumentada sugerindo sobrecarga atrial esquerda e/ou distúrbio de condução atrial do estímulo, duração normal à aumentada do QRS, indicando sobrecarga ventricular esquerda, transtorno na condução intraventricular do estímulo, infarto miocárdico e/ou hipercalemia, apresentando voltagem baixa das Ondas R o que pode ser variação normal, hipotireoidismo, patologias pulmonares, efusão pericárdica/pleural, lesão do miocárdio, pneumotórax, hipoalbuminemia e anasarca, massas intratorácicas ou hipovolemia. Os intervalos PR apresentavam-se variáveis, podendo pronunciar bloqueio atrioventricular. Ao ecocardiograma observou-se doença degenerativa crônica das valvas atrioventriculares, insuficiência valvar mitral e tricúspide de grau moderado, sem repercussão hemodinâmica e hipertensão pulmonar discreta.

No teste de estimulação com ACTH o cortisol basal era de 0,05 mcg/dl e pós-administração exógena de ACTH mostrou-se ainda 0,05 mcg/dl através do método de quimioluminescência.

Fechado então diagnóstico de HA não foram realizados endoscopia e biópsia gástrica e duodenal. O tratamento prescrito foi com Prednisona 0,26 mg/kg BID e fludrocortisona 0,01 mg/kg BID. Uma semana após o início do tratamento o animal apresentou-se alerta, ativo, sem vômito e diarreia, porém ainda comia apenas ração batida dada em seringa e agora apresentando poliúria e polidipsia. Ao exame físico FC de 84 bpm, pulso forte e rítmico, FR de 36 mpm, sem sinais de desidratação, TPC menor que 2 segundos, TR°C 38,1, mucosas normocoradas e pressão arterial de 130 mmHG.

Com 15 dias de tratamento animal apresentou-se alerta, agressivo não permitindo exame físico, proprietária relatou que animal passou a se alimentar sozinho, polifagia que melhorou até o dia da consulta, porém ainda com poliúria e polidipsia. Foi solicitado então o perfil eletrolítico do animal, que mostrou uma hiponatremia (tabela 9).

Tabela 9. Bioquímica de uma canina, SRD, 11 anos de idade com suspeita de hipoadrenocorticismo

EXAMES SOLICITADOS		VAOR REF.
Sódio	135,0mEq/L	141-153mEq/L
Potássio	4,20mEq/L	3,7-5,8mEq/L

As medicações foram mantidas nas doses de 0,3 mg/kg BID de prednisona e 0,01 mg/kg BID de fludrocortisona até novas recomendações.

Cerca de 20 dias depois da última consulta a tutora levou o animal para o atendimento de retorno relatando boa resposta do tratamento. Animal estava alerta, com normoúria, normodipsia e normoquezia, porém vinha apresentando hiporexia há cerca de 3 dias. Não foi possível aferir a pressão arterial, já que o animal não permitiu. Foi solicitado novamente o perfil eletrolítico de sódio e potássio (tabela 10), sendo que não houve alterações.

Tabela 10. Bioquímica de uma canina, SRD, 11 anos de idade com suspeita de hipoadrenocorticismo

EXAMES SOLICITADOS		VALOR REF.
Sódio	149,0mEq/L	140-152mEq/L
Potássio	4,5mEq/L	3,6-5,8mEq/L

Foi então prescrito Prednisona na dose de 0,46mg/kg, BID e Acetato de fludrocortisona 0,01mg/kg BID e marcado o retorno para novas avaliações.

Após 30 dias desde a última consulta a tutora retornou com queixa de tremores, diarreia e polidipsia. Durante o exame físico foram encontrados FC de 128 bpm, FR de 26mpm, TR38,7°C, pulso forte e rítmico, PA de 90mmHg e sem sinais de desidratação. Foi então solicitado hemograma (tabela 11), onde houve uma leve leucopenia e dosagem sérica de sódio, potássio e cloro (tabela 12) sem alterações significativas. O animal vinha tomando prednisolona na dose prescrita desde a última consulta e $\frac{3}{4}$ de uma cápsula de hidrocortisona manipulada sem mais informações sobre o medicamento. Surgiu então a suspeita de que o corticoide manipulada que estava sendo dado não estava surtindo efeito. Aumentou-se então a dose de glicocorticoide para 0,5mg/kg de prednisolona BID até novas recomendações.

Após isso tutora não retornou mais ao atendimento no hospital não sendo possível contato por nenhum meio com a mesma.

Tabela 11. Hemograma de uma canina, SRD, 11 anos de idade com suspeita de hipoadrenocorticismo

ERITROGRAMA		LEUCOGRAMA		
Hemácias	5,90x10 ⁶ /mm ³	Leucócitos	4.500/mm ³	
Hemoglobina	13,1g%	Neutrófilos	Mielócitos	00%
			Metamielócitos	00%
			Bastonetes	03%
			Segmentados	57%
VCM	66µm ³			
HCM	22,1pg	Eosinófilos	01%	
Plaquetas	274.000/mm ³	Basófilos	00%	
Hematócrito	39,1%	Monócitos	00%	
CHCM	33,4g/Dl	Linfócitos	39%	
RDW	13,3%			

Tabela 12. Bioquímica de uma canina, SRD, 11 anos de idade com suspeita de hipoadrenocorticismo

EXAMES SOLICITADOS	VALOR DE REF.	
Sódio	145,0mmol/L	140-152mmol/L
Potássio	3,56mmol/L	3,6-5,8mmol/L
Cloro	112,9mmol/L	

4 Discussão

O presente relato descreve um caso de HA em um cão, fêmea, de 11 anos de idade, SRD atendida pelo setor de Clínica Médica de Pequenos Animais (CMPA) em conjunto com o setor de endocrinologia do HV-UFU. As queixas iniciais foram de hematoquezia, êmese esporádica, apatia e diarreia, que passaram a tremores, hiporexia e poliúria e polidipsia. Os achados laboratoriais foram anemia normocítica normocrômica, sem leucograma de estresse, hipoglicemia, isostenúria e alterações eletrolíticas como hiponatremia e leve hipercalcemia. Alterações de imagem foram ondas P de normais a aumentadas e complexo QRS aumentado com diminuição da amplitude durante o exame eletrocardiográfico. Diante desses achados foi confirmado o diagnóstico de HA através do teste de estimulação de ACTH que mostrou baixa resposta da adrenal na produção de cortisol.

Em relação ao sexo o caso se mostra em concordância com outros autores que afirmam que a doença de Addison é mais comum em fêmeas do que em machos, sendo as fêmeas 70% do total de casos de insuficiência adrenocortical idiopática (FELDMAN; PETERSON, 1984; MÉLIAN; PETERSON, 1996).

Kelch (1996) e Boag e Catchpole (2014) relatam que apesar de o HA poder ser diagnosticado em qualquer idade é mais comum em cães de meia idade (entre 2 e 6 anos de idade), o que difere do presente caso.

Dentre as raças mais pré-dispostas destacam-se o Cão d'água português e o Caniche (RIJNBERK; KOOISTRA, 2010) o que não podemos relacionar ao caso do presente estudo por se tratar de um animal sem raça definida. Todavia Rodrigues (2017) obteve em seu estudo uma prevalência de 40% de cães SRD diagnosticados com HA.

Os sinais clínicos, mesmo que inespecíficos e podendo ser associados a distúrbios renais, gastrointestinais e de origem cardiogênica são os mesmos relatados por Mélian e Peterson (1996) que inclui: apatia, êmese, anorexia, fraqueza e tremores que ocorrem devido a falta de glicocorticoides. A poliúria secundária a perda renal de sódio com polidipsia compensatória, ocorre devido a deficiência de mineralocorticoides (MELIÁN ; PETERSON, 1996), todos presentes no caso relatado.

A anemia é um achado hematológico recorrente no HA (VAN LANEN; SANDE, 2014) e pode ser mascarada pela hemoconcentração causada pela hipovolemia e desidratação, que é comum nesses casos (FELDMAN; PETERSON, 1984). Esta

diferenciação pode ser dada através de um hemograma completo, bem como parâmetros clínicos e laboratoriais como ureia, albumina e densidade urinária que nos permite avaliar o grau de desidratação. No presente caso foi encontrada uma anemia normocítica normocrômica arregenerativa de leve a moderada, confirmada pelos valores de hemácias de $4,63 \times 10^6/\text{mm}^3$, VCM de $67 \mu\text{m}^3$, HCM de 22,8pq e RDW de 13,5% (LIFTON et al., 1996) o que é esperado pela falta de estímulo do cortisol na produção de eritrócitos, bem como pela perda gastrointestinal que ocorre devido a hematoquezia (LIFTON et al. 1996; FELDMAN et al. 2015).

A azotemia pré-renal é um achado comum e se dá devido a hipovolemia e a hipoperfusão renal (MELIÁN; PETERSON, 1996; VAN LANEN; SANDE, 2014), o que foi confirmado nesse caso com pelo leve aumento da creatinina (1,65mg/dL) e da ureia sérica (79,6 g/dL).

A relação sódio/potássio (Na/k) menor que 27:1 (BORIN-CRIVELLENTI, 2015), bem como a hipercalemia e a hiponatremia são achados clássicos de HA primário devido a deficiência de aldosterona que fazem com que o rim perca a capacidade de excretar potássio e absorver sódio (PETERSON et al. 1996). No presente relato o animal apresentava concentração sérica de sódio de 126mEq/L (intervalo 141-153mEq) e potássio de 4,6mEq/L (intervalo de referência 3,7-5,8), onde vemos uma marcada hiponatremia, porém sem hipercalemia. A relação Na/K nesse caso era de 27,3:1 valor bem próximo ao mínimo citado na literatura.

A hipoglicemia secundária a diminuição da gliconeogênese pode estar presente o que junto a alteração da concentração sérica de potássio, leva a fraqueza (THOMPSON et al. 2007; VAN LANEN; SANDE, 2014). O animal em questão apresentou hipoglicemia (36mg/dL). Porém sinal de fraqueza generalizada não foi encontrado, já que não se teve alteração na concentração sérica de potássio.

No HA é comum aumento compensatório da densidade urinária (maior que 1,030) (MELIÁN ;PETERSON, 1996; VARGAS, 2015), no entanto alguns cães com HA podem apresentar isostenúria devido à perda crônica de sódio na urina e prejuízo na reabsorção pelos túbulos coletores, sendo este o resultado da densidade urinária do animal em questão (1,018), que condiz com a literatura.

Ao ECG de animais com HA é comum surgirem alterações como bradicardia, aumento da duração do complexo QRS, *standstill* atrial (paralisação atrial), aumento da amplitude da onda T, diminuição da amplitude da onda R, bloqueio cardíaco de 2º grau e fibrilação atrial (MÉLIAN; PETERSON, 1996; ROMÃO; ANTUNES 2012). No

presente relato temos um ECG com alargamento do complexo QRS e diminuição de sua amplitude e baixa amplitude das ondas R, condizente com o descrito em literatura.

O teste de estimulação de ACTH é o diagnóstico definitivo de HA e é baseado nas dosagens séricas abaixo do valor de normalidade do cortisol basal e pós-administração de ACTH (BORIN-CRIVELLENTI, 2015). Os valores encontrados no caso em questão foram de: Cortisol basal 0,05mcg/dL (Valor de referência 0,5-5,5 mcg/dL) e Cortisol pós ACTH 0,05mcg/dL (Valor de referência 4,0-16,0mcg/dL), confirmado então o diagnóstico de HA.

A diferenciação entre HA primário e secundário é feita através da dosagem do ACTH endógeno (BORIN-CRIVELLENTI, 2015), o que não foi feito nesse caso. Porém a presença de alterações eletrolíticas e o valor da relação Na/K estar no limite inferior é de grande valor presuntivo para a diferenciação da doença em HA primário, uma vez que, segundo Kintzer e Peterson (1997), no HA secundário não há deficiência de aldosterona e portanto alterações eletrolíticas não vão se encontrar presentes.

5 Conclusão

O HA ainda é uma doença pouco diagnosticada na clínica veterinária, apesar de bem descrita na literatura.

Seu caráter de manifestações clínicas inespecíficas e insidiosas torna o seu diagnóstico um desafio para o clínico veterinário e pode muitas vezes o levar para diagnósticos errôneos, muitas vezes confundidos com afecções renais, cardiogênicas e gastrointestinais, como ocorreu no presente relato.

Portanto em atendimentos que mimetizem enfermidades nos sistemas acima citados, o HA deve estar incluso na lista de diagnósticos diferenciais sendo o perfil eletrolítico alterado, bem como anemias normocíticas normocrômicas, azotemia pré-renal e densidade urinária aumentada forte indício desta.

REFERÊNCIAS

ADLER, J. A.; DROBATZ, K. J.; HESS, Rebecka S. Abnormalities of serum electrolyte concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 21, n. 6, p. 1168-1173, 2007.

BOAG, A. M.; CATCHPOLE, B. A review of the genetics of hypoadrenocorticism. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 29, n. 4, p. 96-101, 2014.

BORIN-CRIVELLENTI, S. Endocrinologia. In: CRIVELLENTI, L.Z.; BORIN-CRIVELLENTI, S. **Casos de Rotina em Medicina Veterinária de Pequenos Animais**. 2. ed. MedVet: São Paulo, 2015.

CHURCH, D.B. Canine hypoadrenocorticism. In: MOONEY, C.T., PETERSON, M.E. **Manual of Canine and Feline Endocrinology**, 3. Ed. BSAVA: Dorset, 2004.

DE MORAIS, H. A.; BACH, J. F.; DIBARTOLA, S. P. Metabolic acid-base disorders in the critical care unit. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, n. 3, p. 559-574, 2008.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W.; REUSCH, C. E.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C.; BEHREND, E. N. **Canine and Feline Endocrinology**. 4ed. St. Louis, 2015. 492p.

FELDMAN, E. C.; PETERSON, M. E. Hypoadrenocorticism. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 14, n. 4, p. 751-766, 1984.

GALAC, S., REUSCH, C.E., KOOISTRA, H.S., RIJNBERK, A. Adrenals. In: RIJNBERK, A., KOOISTRA, H.S., **Clinical Endocrinology of Dogs and Cats**. 2. Ed, Springer illustrated, Hannover, 2010.

GOFF, J.P. Sistema Endócrino in: REECE, W. O. **Dukes: fisiologia dos animais domésticos**. 13. Ed., Editora Guanabara, Rio de Janeiro, 2017.

GRECO, D. S. Hypoadrenocorticism in small animals. **Clinical techniques in small animal practice**, v. 22, n. 1, p. 32-35, 2007.

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.

KELCH, W. J. Canine Hypoadrenocorticism (Canine Addison's Disease): History, **Contemporary Diagnosis by Practicing Veterinarians, and Epidemiology**. 1996.

KLEIN, B. G. **Cunningham tratado de fisiologia veterinária**. 5. Ed. Elsevier Brasil, 2014.

KLEIN, S. C.; PETERSON, M. E. Canine hypoadrenocorticism: part I. **The canadian veterinary journal**, v. 51, n. 1, p. 63, 2010. Klein, S.C., Peterson, M.E.,2010.

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

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

LIFTON, S. J.; KING, L. G.; ZERBE, C. A. Glucocorticoid deficient hypoadrenocorticism in dogs: 18 cases (1986-1995). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 209, n. 12, p. 2076-2081, 1996.

MCGONIGLE, K. M. et al. Mineralocorticoid before glucocorticoid deficiency in a dog with primary hypoadrenocorticism and hypothyroidism. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 49, n. 1, p. 54-57, 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.

MELIAN, C. et al. Radiographic findings in dogs with naturally-occurring primary hypoadrenocorticism. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 35, n. 3, p. 208-212, 1999.

MELIAN, C.; PETERSON, M. E. Diagnosis and treatment of naturally occurring hypoadrenocorticism in 42 dogs. **Journal of small animal practice**, v. 37, n. 6, p. 268-275, 1996.

MITCHELL, A. L.; PEARCE, S. H.S. Autoimmune Addison disease: pathophysiology and genetic complexity. **Nature reviews Endocrinology**, v. 8, n. 5, p. 306, 2012.

NELSON, R.; COUTO, C. G.. **Medicina interna de pequenos animais**. 5. Ed., Elsevier Brasil, 2006.

PETERSON, M. E. et al Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases (1979-1993). **Journal-American Veterinary Medical Association**, v. 208, p. 85-91, 1996.

RODRIGUES, A. M. C. et al. **Alterações eletrolíticas no hipoadrenocorticismo canino: estudo de 10 casos clínicos**. 2017. Dissertação de Mestrado.

ROMÃO, F. G.; ANTUNES, M. I. P. P. Hypoadrenocorticism in dogs: review/Hipoadrenocorticismo em caes: revisao/Hipoadrenocorticismo en perros: revision. **Veterinária e Zootecnia**, v. 19, n. 1, p. 44-55, 2012.

SILVA, V. C. L. et al. Canine hypoadrenocorticism. **Medicina Veterinária (Brasil)**, v. 5, n. 2, p. 23-28, 2011.

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.

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

VAN LANEN, K.; SANDE, A. in: Canine Hypoadrenocorticism: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. **Topics in companion animal medicine**, 2014.

VARGAS, A. L. Hipoadrenocorticism 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, J. A. et al. A retrospective study of dogs with atypical hypoadrenocorticism: a diagnostic cut-off or continuum?. **Journal of Small Animal Practice**, v. 58, n. 7, p. 365-371, 2017.