

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

FRANCISCO ANDRÉ FERREIRA DE ARAÚJO
LOUHANNY MIKAELI SANTOS FERREIRA

**HIPOADRENOCORTICISMO EM CÃES: REVISÃO DE
LITERATURA**

RECIFE

2023

FRANCISCO ANDRÉ FERREIRA DE ARAÚJO
LOUHANNY MIKAELI SANTOS FERREIRA

HIPOADRENOCORTICISMO EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao Centro Universitário Brasileiro –
UNIBRA, como requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Medicina Veterinária.
Professora orientadora: Dra Mariana de França O. Silva

RECIFE

2023

FRANCISCO ANDRÉ FERREIRA DE ARAÚJO

LOUHANNY MIKAELI SANTOS FERREIRA

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

A658h Araújo, Francisco André Ferreira de.
Hipopadrenocorticismo em cães: revisão de literatura / Francisco André
Ferreira de Araújo; Louhanny Mikaeli Santos Ferreira. - Recife: O Autor,
2023.

17 p.

Orientador(a): Dra. Mariana de França O. Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro - UNIBRA. Bacharelado em Medicina Veterinária, 2023.

Inclui Referências.

1. Hipoadrenocorticismo. 2. Adrenais. 3. Mineralocorticóides. 4.
Glicocorticóides. I. Ferreira, Louhanny Mikaeli Santos. II. Centro
Universitário Brasileiro. - UNIBRA. III. Título.

CDU: 619

Aos nossos pais por acreditarem em nossos sonhos

“A persistência é o menor caminho do êxito”.
(Charles Chaplin)

SÍNDROME DE ADDISON EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA

Francisco André Ferreira de Araújo¹

Louhanny Mikaeli Santos Ferreira¹

Mariana de França O. Silva²

RESUMO: A Síndrome de Addison ou hipoadrenocorticismo, é uma endocrinopatia de difícil diagnóstico em cães, pois os sinais clínicos mimetizam doenças comuns da clínica de pequenos animais. A doença acomete animais jovens ou de meia-idade, sendo as seguintes raças mais predispostas ao surgimento desta enfermidade: Springer spaniel, Poodle, Basset hound, Rottweiler e West Highland terrier. Os sinais clínicos são bastante variáveis e resultam da produção deficiente de mineralocorticóide e/ou glicocorticóides, que são hormônios produzidos pelas adrenais. O cão pode apresentar desde uma gastroenterite simples até sinais de decúbito e coma, em decorrência do choque hipovolêmico gerado pela falta desses hormônios. O objetivo deste estudo foi avaliar, à luz da literatura, os principais aspectos clínicos da Síndrome de Addison, tais como fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo e qualitativo. Os estudos apontam que a Síndrome de Addison pode ser classificada como primária ou clássica e secundária ou atípica. A forma primária é caracterizada pela destruição do córtex da adrenal, sendo a causa mais comum da doença em cães, ocasionada por um distúrbio auto-imune ou idiopático. A forma secundária caracteriza-se pela deficiência na produção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Os sinais clínicos são inespecíficos, entre os quais destacam-se: letargia, intolerância ao exercício, fraqueza, anorexia, diarreia, vômitos, dor abdominal e perda de peso. O diagnóstico é realizado baseando-se no histórico, sinais clínicos e exames laboratoriais, sendo confirmado pela escolha correta dos testes hormonais. O tratamento de escolha pode variar de acordo com o estado clínico do animal e a natureza da insuficiência.

Palavras-chave: Hipoadrenocorticismo. Adrenais. Mineralocorticóides. Glicocorticóides.

¹ Graduandas em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA E-mail: dudavieiravet@gmail.com¹ andrearaujo26@outlook.com.br¹ louhanny10@hotmail.com^{1 2}
Professora da UNIBRA. Doutora em Biotecnologia. E-mail: mariana.franca@grupounibra.com

ADDISON SYNDROME IN DOGS: LITERATURE REVIEW

Abstract: Addison's Syndrome or hypoadrenocorticism is an endocrinopathy that is difficult to diagnose in dogs, as the clinical signs mimic common diseases seen in small animals. The disease affects young or middle-aged animals, with the following breeds more predisposed to the onset of this disease: Springer spaniel, Poodle, Basset hound, Rottweiler and West Highland terrier. Clinical signs are quite variable and result from deficient production of mineralocorticoids and/or glucocorticoids, which are hormones produced by the adrenal glands. The dog can present from a simple gastroenteritis to signs of decubitus and coma, due to the hypovolemic shock generated by the lack of these hormones. The objective of this study was to evaluate, in the light of the literature, the main clinical aspects of Addison's Syndrome, such as pathophysiology, diagnosis and treatment. This is a narrative review of the literature, descriptive and qualitative. Studies indicate that Addison's Syndrome can be classified as primary or classic and secondary or atypical. The primary form is characterized by the destruction of the adrenal cortex, being the most common cause of the disease in dogs, caused by an autoimmune or idiopathic disorder. The secondary form is characterized by deficiency in the production of adrenocorticotropic hormone (ACTH). Clinical signs are nonspecific, among which are: lethargy, exercise intolerance, weakness, anorexia, diarrhea, vomiting, abdominal pain and weight loss. The diagnosis is based on the history, clinical signs and laboratory tests, and is confirmed by the correct choice of hormonal tests. The treatment of choice may vary according to the clinical state of the animal and the nature of the insufficiency.

Keywords: Hypoadrenocorticism. Adrenals. Mineralocorticoids. Glucocorticoids.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ilustração da topografia da glândula adrenal.....	14
Figura 2 - Representação esquemática da organização histológica da glândula adrenal	16
Figura 3 - Síntese de catecolaminas.....	19

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11	2.
METODOLOGIA.....	13	3.
REVISÃO DE LITERATURA.....	14	3.1.
Anatomia e fisiologia das Glândulas Adrenais	14	3.1.1.
Córtex Adrenal.....	15	3.1.2.
Medula Adrenal.....	18	3.2.

Hipoadrenocorticicismo ou Síndrome de Addison em Cães.....	20	3.2.1.
Etiopatogenia.....	20	3.2.2.
Epidemiologia.....	22	3.2.3.
Sinais Clínicos.....	23	3.2.4.
Diagnóstico.....	23	3.2.5.
Tratamento.....	24	3.2.6.
Prognóstico.....	26	4.
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27	5.
REFERÊNCIAS.....	28	

1. INTRODUÇÃO

O hipoadrenocorticismo é considerada uma patologia pouco comum em cães e que acomete raramente os gatos, sendo também conhecido como “Síndrome de Addison” em virtude de ter sido descrito pela primeira vez por Tomas Addison, que observou um conjunto de sintomas associados à hipofunção adrenal em humanos no ano de 1855. Tal doença é resultado da insuficiência adrenocortical de gerar corticosteroides, diante disso a sua classificação pode ser primária, no qual está relacionada com a deficiência de glicocorticoide e do mineralocorticoide aldosterona ou secundária em que é caracterizada pela deficiência de glicocorticoides (MACHADO et al., 2022).

Outrora, a destruição adrenal bilateral por tuberculose era a causa mais comum de insuficiência adrenal. Atualmente, ela é apenas responsável por 7% a 20% dos casos, enquanto doenças autoimunes é encarregada por 70% a 90%, sendo os demais causados por doenças infecciosas, drogas, doença neoplásica metastática dentre outras. Como a tuberculose nos dias atuais vem sendo controlada, a incidência global da Doença de Addison decaiu, portanto estima-se que a prevalência em países ocidentais seja de 35 a 60 animais acometidos por milhão, embora outros estudos indiquem que os dados podem ser muito maiores (FOFI et al., 2019).

Apesar de ser considerada incomum em cães, a maioria dos animais acometidos, apresentam sinais clínicos da doença entre os 4 e 6 anos, sendo as fêmeas as mais afetadas. Dentre as raças com maior predisposição para a doença se destacam o Bearded Collie, Caniche, Dog Alemão, West Highland White Terrier e o Rottweiler. Além disso, as manifestações clínicas desta doença incluem alterações comportamentais e gastrointestinais como anorexia, poliúria, vômitos, perda de peso, dor abdominal, bradicardia, desidratação, tremores, letargia, fraqueza e polidipsia (RAMOS et al., 2022).

Contudo, tanto os achados no exame físico, quanto os sinais clínicos são inespecíficos e podem ser relacionados a patologias do trato urinário ou trato gastrointestinal. Diante disso, o diagnóstico definitivo é realizado através do teste de estimulação com hormônio adrenocorticotrófico, no qual espera-se que o cortisol sérico se dê abaixo dos valores normais (SCHOFIELD et al., 2021).

Visto isso, o tratamento desta síndrome consiste em reestabelecer a volemia, pioneiramente na crise adrenal aguda e reposição de corticosteroides. Além disso, o

12

animal deve ser medicado de forma ininterrupta, utilizando fármacos como prednisolona ou prednisona para a reposição de glicocorticóides, e a fludrocortisona, como repositores de mineralocorticóides (FOFI et al., 2019).

Tendo em vista que o hipoadrenocorticismos é de difícil diagnóstico em virtude da semelhança com outras doenças, em relação aos sinais clínicos, e a importância dessa doença na clínica de pequenos animais, o presente estudo teve como objetivo avaliar, à luz da literatura, os principais aspectos clínicos da Síndrome de Addison, tais como fisiopatologia, diagnóstico e tratamento, uma vez que o diagnóstico precoce favorece a manutenção de uma vida normal e de melhor qualidade (MACHADO et al., 2022).

13

2. METODOLOGIA

O presente estudo, trata-se de uma revisão da literatura, de caráter qualitativo, e descritivo, cujas buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: *Scientific Electronic Library Online (Scielo)*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Medical

Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e livros. Para as buscas, foram utilizados os seguintes descritores: “Doença de Addison”, “Insuficiência adrenal em cães” e “hipoadrenocorticismo”. Como critérios de inclusão, textos publicados entre 2016 e 2023, textos em português ou inglês. Foram excluídos os textos que não estavam disponíveis na íntegra e textos que não obedeceram aos objetivos do estudo.

14

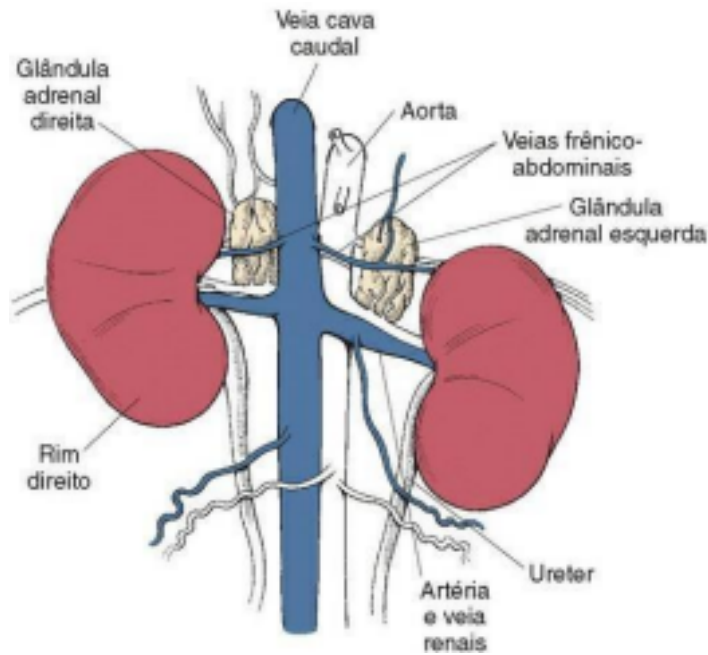
3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Anatomia e fisiologia das Glândulas Adrenais

As glândulas adrenais são órgãos endócrinos pares de coloração clara, localizados no teto do abdômen próximo da junção toracolombar, em posição retroperitoneal. São ventralmente achatadas e possuem cerca de 2 a 3 cm de comprimento e 1 cm de largura. Apesar disso, o tamanho glandular é variável, possuindo comprimento maior em animais jovens, fêmeas gestantes e lactantes, além de também serem maiores em animais selvagens. A adrenal direita possui formato triangular, enquanto a esquerda apresenta-se sulcada pela veia frênico-abdominal, o que confere um formato de oito à glândula (RODRIGUES, 2017).

Topograficamente, como ilustrado na figura 1, cada glândula adrenal está localizada craniomedialmente à cada rim, dorsolateral à veia cava caudal (direita) ou à aorta abdominal (esquerda). Entretanto, a direita encontra-se ventralmente ao processo transversal da última vértebra torácica, além de ser parcialmente recoberta pelo processo caudado do fígado. Já a esquerda posiciona-se ventralmente ao processo transversal da segunda vértebra lombar e caudal à origem da artéria mesentérica cranial (FOSSUM, 2021).

Figura 1 - Ilustração da topografia da glândula adrenal em cães.



Fonte: Fossum, 2021.

15

A vascularização das adrenais é extensa, sendo nutridas pelas artérias adrenais, as quais se originam da aorta abdominal e das artérias renais, frênica caudal e abdominal cranial. Das artérias adrenais surgem capilares que penetram na medula, onde o fluxo sanguíneo é controlado através de constrições venosas. Por sua vez, as veias dirigem-se para uma veia central, responsáveis pelo direcionamento do sangue venoso contendo hormônios até a veia cava caudal, que distribui os hormônios para a circulação sistêmica (RODRIGUES, 2017).

Histologicamente, as adrenais são constituídas por dois tecidos endócrinos, que possuem origem embrionária e funções distintas: córtex e medula. Cada um possui uma função diferente, que culmina na produção de tipos distintos de hormônios. O córtex adrenal é a camada externa da glândula e é responsável pela produção de hormônios esteroides, como cortisol, aldosterona e hormônios sexuais. Já a medula adrenal é a camada interna da glândula, que é responsável pela produção de catecolaminas, como adrenalina e noradrenalina. O cortisol e as catecolaminas são liberados em situações de estresse ou excitação e ajudam a mobilizar a energia armazenada no corpo para uma resposta rápida e eficaz, enquanto a aldosterona é imprescindível para o controle da pressão arterial (JUNQUEIRA; CARNEIRO; ABRAHAMSOHN, 2018).

As glândulas adrenais têm um papel crucial na manutenção da homeostase e distúrbios nessas glândulas, como a doença de Addison (insuficiência adrenal) ou a

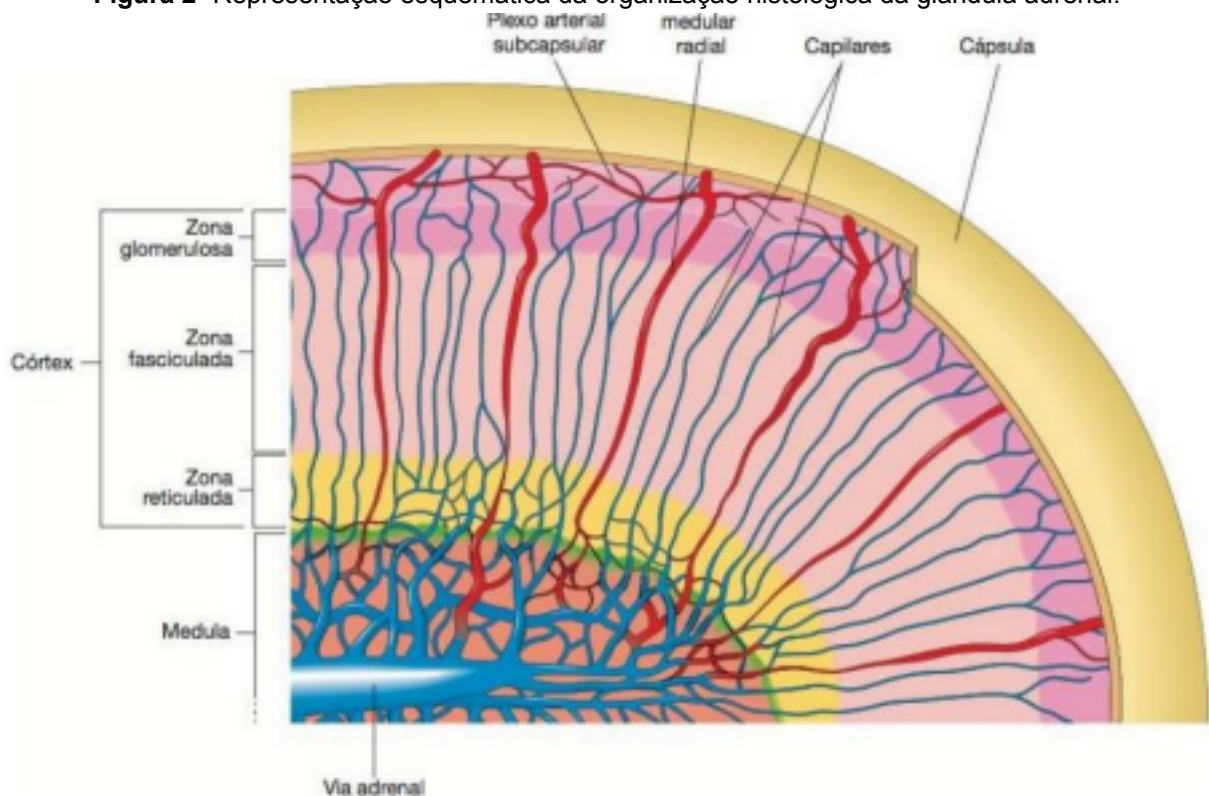
síndrome de Cushing (excesso de hormônio cortisol), podem afetar a saúde e o bem estar dos cães (REECE, 2020).

3.1.1 O córtex adrenal

O córtex está localizado na periferia da glândula, constituindo cerca de 80-90% de seu parênquima, dividindo-se ainda em três camadas concêntricas: zona glomerulosa, fasciculada e reticulada (Figura 2). Cada uma destas camadas é responsável por produzir hormônios como cortisol, corticosterona, aldosterona e esteroides sexuais. A zona glomerulosa situa-se imediatamente abaixo da cápsula de tecido conjuntivo, sendo composta por células piramidais ou colunares, organizadas em cordões que têm forma de arcos envolvidos por capilares sanguíneos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2023).

16

Figura 2 -Representação esquemática da organização histológica da glândula adrenal.



Fonte: JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2023.

A fasciculada possui o arranjo das células em cordões de uma ou duas células de espessura, retos e regulares, semelhantes a feixes, entremeados por capilares e dispostos perpendicularmente à superfície do órgão. Por fim, a zona reticulada é a

região mais interna do córtex adrenal, situada entre a zona fasciculada e a medula, contendo células dispostas em cordões irregulares que formam uma rede anastomosada. Apresenta células menores que as outras camadas (JUNQUEIRA; CARNEIRO; ABRAHAMSOHN, 2018).

Em sua maioria, os hormônios secretados pelo córtex são esteroides, que são hormônios lipídicos formados pelas células a partir do colesterol. Os esteroides secretados pelo córtex podem ser didaticamente divididos em três grupos, a depender de suas ações fisiológicas principais: glicocorticoides, mineralocorticoides e andrógenos. A zona glomerulosa secreta o principal mineralocorticoide, a aldosterona, importante hormônio que contribui para manter o equilíbrio de sódio e potássio e de água no organismo e, portanto, do controle de pressão arterial (SILVERTHORN, 2017).

17

A aldosterona atua principalmente nos túbulos contorcidos distais dos rins bem como na mucosa gástrica, nas glândulas salivares e sudoríparas, estimulando a absorção de sódio nesses locais. A zona fasciculada secreta glicocorticoides, dentre os quais destaca-se como um dos mais importantes o cortisol. Os glicocorticoides atuam regulando o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios, assim como a resposta ao estresse, exercendo, desta forma, ações sistêmicas no organismo. Os glicocorticoides também suprimem a resposta imune (GOFF, 2017).

Portanto, o sistema de defesa do organismo e o córtex adrenal estão associados, pois o cortisol tem propriedades anti-inflamatórias por inibir a atividade dos leucócitos, suprimindo a secreção de citocinas, além de possuir ação imunossupressora. Alguns glicocorticoides também apresentam atividade mineralocorticoide, porém de maneira mais fraca e em menor proporção que a aldosterona. A zona reticular, por sua vez, é singular, pois é capaz de produzir alguns glicocorticoides, além de secretar androgênios (GUYTON; HALL, 2021).

Os hormônios esteroides não são armazenados e por serem lipossolúveis, são direcionados das células corticais para dentro do líquido extracelular. São transportados no sangue ligados a proteínas, tais como as globulinas (REECE, 2020). A regulação da secreção dos hormônios mineralocorticoides é controlada pelos rins, que apresentam nos túbulos contorcidos distais quimiorreceptores sensíveis às concentrações de Na^+ . O aumento da concentração

deste íon estimula a liberação de renina pelo aparelho justaglomerular. Além disso, alterações como hiperpotassemia, hipotensão e diminuição do débito cardíaco são percebidas pelos barorreceptores das células justaglomerulares, o que também desencadeia a liberação de renina (RODRIGUES, 2017).

Ao ser liberada, a renina atua sobre o angiotensinogênio, produzido pelo fígado, convertendo-o em angiotensina I, que no pulmão por ação da enzima conversora de angiotensina (ECA) é transformada em angiotensina II. Esta última, atua nas células da zona glomerulosa, estimulando a conversão do colesterol em aldosterona e sua liberação. Como resultado desta cascata, a aldosterona promove um aumento da reabsorção de sódio (Na^+) e da excreção de potássio (K^+), resultando em aumento da reabsorção de água, elevando o débito cardíaco e consequentemente aumentando da pressão arterial. Além disso, sabe-se que a deficiência de aldosterona pode levar a acidose metabólica leve (REECE, 2020). Os hormônios do córtex, principalmente o cortisol, têm sua síntese e secreção controladas pelo hormônio adrenocorticotrófico

18

(ACTH) produzido pela adeno-hipófise. A síntese e secreção de ACTH, por sua vez, é regulada pelo hormônio liberador de corticotrofina (CRH), secretado pelo hipotálamo (MOURÃO; ABRAMOV, 2021).

3.1.2 Medula das Adrenais

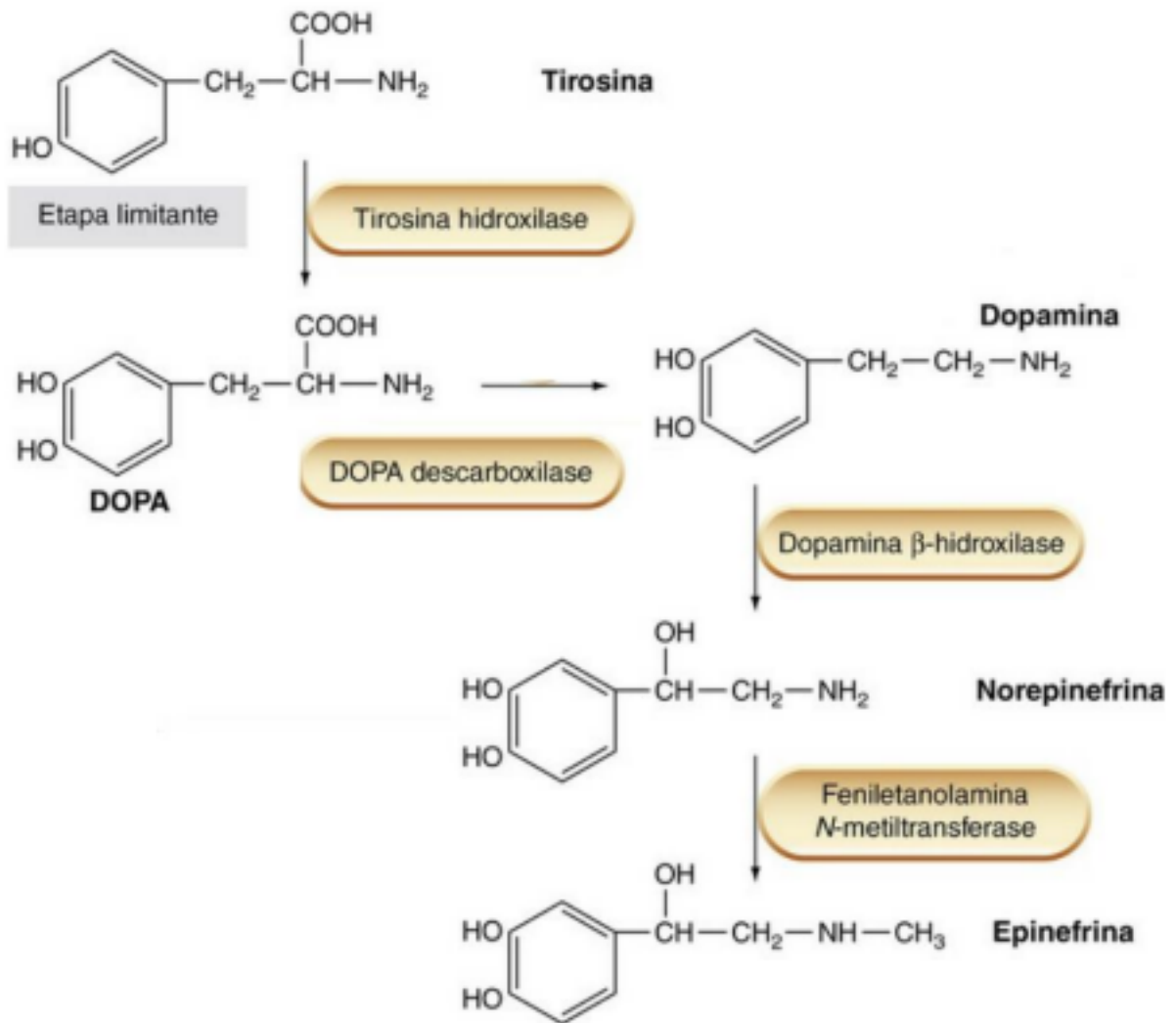
A região medular da adrenal é constituída por células conhecidas como cromafins, devido à coloração gerada pelos seus produtos, que são as catecolaminas. Estas células atuam como equivalentes funcionais da inervação pós-ganglionar do sistema nervoso simpático, reguladas pela liberação de acetilcolina. O principal produto de secreção da medula adrenal é a adrenalina (epinefrina), e em menor escala a noradrenalina (norepinefrina), que representam as principais catecolaminas

produzidas pela medula adrenal (FILHO et al., 2022). Há evidências que apontam que a epinefrina e a norepinefrina são secretadas por diferentes células da medula adrenal. As células desta região são inervadas por terminações colinérgicas de neurônios simpáticos pré-ganglionares (GUYTON; HALL, 2021).

As catecolaminas são sintetizadas a partir do metabolismo do aminoácido tirosina (Figura 3), proveniente da dieta ou pelo processo de hidroxilação da fenilalanina. Um passo limitante da síntese de catecolaminas é a conversão da tirosina em diidroxifenilalanina (L-DOPA) pela atividade da enzima tirosina hidroxilase, na presença do co-fator tetraidropterina. Por sua vez, a L-DOPA é hidroxilada e convertida em dopamina, que sofre ação da enzima dopamina β -hidroxilase dando origem à noradrenalina. Esta, pode ser convertida em adrenalina pela enzima feniletanolamina-N-metiltransferase, sendo um processo dependente de elevadas concentrações de glicocorticoides (MOURÃO JR; ABRAMOV, 2021).

O principal órgão de degradação das catecolaminas circulantes é o fígado, por meio das enzimas catecol-O-metiltransferase e monoamina oxidase, que converte esses hormônios em metanefrina (adrenalina) e normetamefrina (noradrenalina) ou em ácido vanililmandálico, respectivamente (GUYTON; HALL, 2021).

Figura 3 – Síntese de catecolaminas.



Fonte: RANG; DALE, 2020

Entre as ações das catecolaminas destacam-se: exacerbação dos sinais de alerta (sudorese, dilatação pupilar, piloereção, inibição da motilidade intestinal, dilatação brônquica, taquicardia e contração dos esfíncteres anal e vesical); aumento do metabolismo da glicose, propiciando glicogenólise e gliconeogênese, inibindo a secreção de insulina e causando aumento de glucagon; estimulação da lipólise mediada pela lipase sensível a hormônio, convertendo triglicerídeos em ácidos graxos livres e glicerol; termogênese; e aumento do consumo de oxigênio (SILVERTHORN, 2017).

Os efeitos cardiovasculares das catecolaminas, especialmente da noradrenalina, dependem do tipo de receptor ao qual este composto se liga. Portanto, a depender do receptor, pode haver vasodilatação, vasoconstrição, aumento da

resposta cronotrópica e ionotrópica do coração, lipólise e aumento da secreção de renina pelos rins. Também pode ocorrer broncodilatação, glicogenólise e relaxamento da musculatura lisa uterina e intestinal (GUYTON; HALL, 2021).

Ao contrário do que ocorre com as células do córtex, que não armazenam esteroides, as células da medula armazenam os seus hormônios em grânulos. A secreção de epinefrina e norepinefrina pode ocorrer em grandes quantidades, em resposta a intensas reações emocionais (p. ex., pânico, susto) (MOURÃO JR; ABRAMOV, 2021).

Durante atividade normal da medula, pode haver contínua secreção de pequenas quantidades desses hormônios. No entanto, como parte da reação de defesa do organismo frente a situações de emergência, maiores concentrações são liberadas, causando vasoconstrição, alterações da frequência cardíaca, hipertensão e efeitos metabólicos, como elevação da glicemia (SILVERTHORN, 2017).

3.2 Hipoadrenocorticismo ou Síndrome de Addison em Cães 3.2.1

Etiopatogenia

O primeiro relato de insuficiência adrenal ou Hipoadrenocorticismo (HpoAC) em caninos ocorreu no ano de 1953, porém apenas no ano de 1970 houve um detalhamento mais preciso dos casos. Trata-se de uma condição endócrina que afeta as glândulas adrenais, levando à produção insuficiente de hormônios essenciais, como o cortisol e a aldosterona. O HpoAC pode ser classificado em primário, secundário ou iatrogênico. Em cães, a forma mais comum é o HpoAC primário também conhecido com a Síndrome de Addison, já a forma secundária é considerada uma condição rara (FREITAS, 2019; JOHNSON et al., 2017). O quadro 1 lista a classificação do HpoAC.

Quadro 1 - Classificação do hipoadrenocorticismo.

Classificação	Características
HpoAC Primário	Também conhecido classicamente como Síndrome de Addison, é caracterizada por uma incapacidade das glândulas adrenais em produzirem hormônios suficientes

	devido a uma disfunção primária das próprias glândulas. Nessa condição, o sistema imunológico do animal ataca e destrói as células das glândulas adrenais. A causa exata do ataque autoimune ainda não é totalmente compreendida.
HpoAC Secundário	Neste tipo, a falta de produção hormonal adrenocortical é devido a uma deficiência de estimulação adequada das glândulas adrenais pelo hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) produzido pela glândula pituitária. Pode ser causado por tumores na glândula pituitária, lesões na hipófise ou interrupção da produção de ACTH.
HpoAC Iatrogênico	Esse tipo de hipoadrenocorticismo é causado pela administração prolongada de corticosteroides exógenos, como a prednisona, para tratamento de outras condições médicas. Os corticosteroides administrados em doses elevadas e por longos períodos podem suprimir a função normal das glândulas adrenais, levando à deficiência hormonal.

Fonte: DE PAULA et al., 2018; LATHAN; THOMPSON, 2018.

O HpoAC primário é uma doença caracterizada pela deficiência na produção dos hormônios glicocorticoides e mineralocorticoides. Essa deficiência resulta da destruição ou atrofia do córtex adrenal. Porém, a etiologia mais provável do HpoAC primário pode estar correlacionada com a imunomediação, no qual as enzimas responsáveis pela esteroidogênese no córtex adrenal são reconhecidas como antígenos e acabam se tornando alvos das células de defesa (ANJOS et al., 2016). Outras causas também tem sido descritas, como infecções fúngicas por *Blastomyces*, *Hitoplasma*, *Cryptococcus* e *Coccidiose* (FREITAS, 2019).

Já o HpoAC secundário é correlacionado à liberação e/ou produção inadequada de ACTH pela hipófise, em consequência de defeitos congênitos da

hipófise, sendo menos comum. Porém nestes casos, a baixa concentração de ACTH provoca atrofia das zonas reticular e fascicular, acarretando em uma deficiência de glicocorticoides. O HpoAC iatrogênico ocorre como consequência de adrenalectomias ou tratamentos de longa duração para a síndrome de Cushing com trilostano ou

22

mitotano, nos quais há atrofia progressiva das camadas do córtex adrenal, podendo dar início a doença. Além disso, terapia crônica com corticoide para o tratamento de tumores ou trauma pode gerar um feedback negativo sustentado, reduzindo a produção de ACTH pela hipófise (SILVA; DRUMOND; COELHO, 2022). A predisposição genética à doença também deve ser levada em consideração (MACHADO et al., 2022).

3.2.2 Epidemiologia

A incidência exata do HpoAC pode variar entre diferentes regiões geográficas e raças de cães. A prevalência geral da doença em cães é estimada em cerca de 0,02% a 0,2% da população canina. No entanto, essa taxa pode ser mais alta em algumas raças específicas. Portanto, apesar de afetar cães de qualquer raça, algumas parecem ter maior predisposição para desenvolver a condição, entre as quais destacam-se: Poodle, Bearded Collie, Rottweiler, West Highland White Terrier, Great Dane, Português de Água, Leonberger e Springer Spaniel Inglês (SCHOFIELD et al., 2021).

O hipoadrenocorticismismo pode ocorrer em cães de qualquer idade, mas na maioria dos casos é diagnosticada em cães jovens a adultos jovens, geralmente entre 2 e 5 anos de idade. Além disso, não há uma predisposição clara em relação ao sexo. Tanto cães machos como fêmeas podem ser afetados por essa síndrome (HANSON et al., 2016).

Embora a causa exata da Doença de Addison em cães ainda não seja totalmente compreendida, acredita-se que exista uma predisposição genética em algumas raças. Estudos indicam que certos genes podem estar associados ao desenvolvimento da doença em algumas raças específicas. A compreensão da epidemiologia do hipoadrenocorticismismo em cães continua evoluindo à medida que mais pesquisas são realizadas. É importante observar que essas informações são

baseadas em estudos e dados disponíveis, permitindo atualizações sobre a doença (SCHOFIELD et al., 2021).

3.2.3 Sinais Clínicos

Os sinais clínicos da Síndrome de Addison podem variar de leves a graves e podem se desenvolver gradualmente ao longo do tempo. Além disso, os sinais clínicos observados podem variar de acordo com o estágio e a forma da doença, alterando de acordo com períodos de exacerbação por vezes coincidentes com situações de estresse como mudanças na rotina, viagens ou idas ao veterinário. Portanto podem ser observados sinais crônicos e sinais que estão mais presentes em crises agudas (RODRIGUES, 2017).

De maneira geral, nos quadros típicos, ou crônicos, observam-se letargia/depressão, má condição corporal, anorexia, desidratação, fraqueza muscular e histórico de doenças gastrointestinais crônicas. Inicialmente, estes sinais podem responder à terapêutica, no entanto, com o decorrer do tempo, tornam-se mais severos e frequentes, podendo ocasionar uma crise aguda que põe em risco a vida do animal (MATOS, J. O.; LIMA, 2021).

Os quadros agudos podem ocasionar choque moderado a severo, marcado por fraqueza ou colapso, êmese, hipovolemia, pulso fraco, bradicardia, síncope e convulsões relacionadas à hipoglicemia. Além disso, a diminuição do débito cardíaco associado à baixa frequência cardíaca gera efeitos cardiovasculares. Já os pacientes atípicos podem apresentar um histórico de sinais inespecíficos, tais como perda de peso, letargia, êmese e diarreia, podendo resultar em choque, mesmo que raramente (LATHAN; THOMPSON, 2018).

3.2.4 Diagnóstico

Para que seja realizado o diagnóstico é necessário realizar o teste de estimulação com o ACTH, além disso, o exame físico, eletrocardiograma e os exames laboratoriais bastante sugestivos de hipoadrenocorticismos. Inicialmente a colheita de sangue do animal deve ser realizada, com o intuito de avaliar a bioquímica sérica (sódio, cloro, potássio, cálcio, glicose, fosfato, ureia, albumina,

creatinina, colesterol, ALT e FA), hemograma e determinações basais de cortisol. A concentração plasmática de cortisol após estimulação pelo ACTH inferior a 2 µg/dl confirmam insuficiência adrenal. Valores maiores que 5 µg/dl são normais e entre 2 e 5 µg/dl são inconcludentes (MACHADO et al., 2022).

24

No entanto, existem inúmeros exames complementares que permitem que haja a identificação de alterações que surgem em casos da doença. O HPoAC deve ser sempre levado em consideração quando a razão Na/K foi abaixo de 27, além disso, o mesmo deve ser uma forte suspeita para a doença sempre que for inferior a 20. Apesar da razão Na/K ser fundamental para o diagnóstico, não se deve excluir a hipótese de diagnósticos diferenciais, uma vez que outras doenças podem causar hipercalemia e hiponatremia, como diabetes mellitus e insuficiência renal (WAKAYAMA et al., 2017).

Além disto, o exame ultrassonográfico permite reforçar a suspeita de HPoAC. Visto que, neste exame é possível encontrar adrenais de tamanho mais reduzido que o normal, sugerindo a atrofia adrenocortical. As radiografias também possuem utilidade, uma vez que em alguns animais é observado megaesófago, que apesar de ser um sinal clínico pouco comum, quando associado aos demais sinais clínicos podem auxiliar no diagnóstico da doença (RODRIGUES et al., 2017).

3.2.5 Tratamento

O sinal clínico mais evidente de uma crise adrenal aguda é o choque hipovolêmico, por isso o tratamento inicial visa eliminar os fatores de risco que levam o animal ao choque. Portanto é fundamental o fornecimento de fluídos IV de forma imediata pois irá restaurar o volume intravascular, melhorar a perfusão renal, estabilizar a perfusão tecidual, diminuir o potássio por diluição e consequentemente promovendo a sua excreção (SCHOFIELD et al., 2021).

Além disso, é necessário que se realize a fluidoterapia de eleição (NaCl 0,9%) para hidratação e correção da hiponatremia, a uma taxa de 20-40 ml/kg/h nas primeiras 24h e depois reduzir para uma taxa não superior a 5ml/kg/h. Em animais que se encontram em choque, pode-se administrar um bolus de 1/4 a 1/3 da dose de fluidos durante dez minutos. Se o animal continuar instável deve-se repetir os bolus

haver estabilização, contudo é fundamental que seja avaliado o grau de desidratação constantemente (LATHAN; THOMPSON, 2018).

Em casos mais graves, a hipercalemia pode ser melhorada através da administração de glicose (0,5-1 ml/kg de dextrose 50% diluída), visto que a glicose estimula a insulina endógena, levando à diminuição do potássio sérico em cerca de uma hora, ou pode-se utilizar a glicose combinada com insulina (0,03-0,06

25

unidades/Kg de insulina e 4 mL de dextrose 50% por cada unidade de insulina de modo que inviabilize a ocorrência de hipoglicemia iatrogênica) (CAMILO et al., 2021). A correção dos níveis de sódio deve ser lenta (0,5-1 nmol/h), uma vez que as concentrações de sódio em níveis drásticos levam à destruição da bainha de mielina, causando edema cerebral. Assim, quando a gravidade é maior pode-se iniciar a fluidoterapia com NaCl 0,45%, tal qual quanto o potássio, porém o sódio deve ser monitorado a cada 24 horas em casos estáveis e a cada seis horas em casos graves (RODRIGUES et al., 2017).

Em animais que apresentam anemia grave e hemorragias gastrointestinais, deve ser ponderado o uso de transfusão sanguínea, caso o hematócrito estiver baixo após a fluidoterapia. Além disso, após a monitorização da produção da urina se o animal estiver oligúrico ou anúrico é necessário administrar dopamina (SCHOFIELD et al., 2021).

Alguns estudos aconselham a administração de soluções com bicarbonato em caso de acidose grave (bicarbonato plasmático inferior a 12mEq/L). Já no trato gastrointestinal pode haver translocação de bactérias/toxinas devido à isquemia e, portanto, deve-se administrar antibióticos e protetores gástricos de largo espectro de modo a prevenir a ocorrência de septicemia (VINCENT et al., 2021).

O fosfato sódico de hidrocortisona na dose de 0,5 - 0,625 mg/kg/h IV em infusão contínua é mais indicado para ser utilizado inicialmente quando há disponibilidade de uma bomba de infusão. Também podem ser utilizados outros glicocorticoides como o succinato sódico de prednisolona (4-20 mg/kg/IV) seguido da dexametasona na dose 0,05-0,1 mg/kg diluído em fluido por via IV ao longo de 12 horas. O pivalato de desoxicortona na dose de 2,2 mg/kg/IM em dose única é recomendado para reposição mineralocorticoide. Caso esta droga não esteja disponível, pode-se administrar fludrocortisona oral na dose de 0,01 mg/kg/BID, após

a estabilização dos vômitos

(MACHADO et al., 2022; SCHOFIELD et al., 2021).

Após a estabilização do paciente é importante a manutenção do tratamento a longo prazo. Pode-se administrar fludrocortisona na dose de 0,05mg/5kg/BID associada a prednisolona 2,5 a 5 mg/kg/dia ou em dias alternados. A fludrocortisona pode ser substituída pelo pivalato de desoxicortona na dose de 2,2 mg/kg/IM a ser administrada mensalmente (VICENT et al., 2021; LATHAN; THOMPSON, 2018).

26

3.2.6 Prognóstico

O prognóstico para cães com Síndrome de Addison pode variar a depender de diversos fatores, incluindo a causa subjacente da doença, a gravidade dos sinais clínicos e a prontidão do tratamento. Com um diagnóstico precoce e um tratamento adequado, a maioria dos cães com a doença pode ter um bom prognóstico e levar uma vida normal. Assim, tal como já descrito, o tratamento envolve a reposição dos hormônios adrenais deficientes (MACHADO et al., 2022).

É importante monitorar o cão de perto e ajustar a dose dos medicamentos com base nos sintomas e nos resultados dos exames hormonais. Além disso, os cães com Síndrome de Addison precisam de cuidados contínuos ao longo da vida, sendo necessário visitas ao endocrinologista veterinário pelo menos duas vezes por ano

(ANJOS et al., 2016).

No entanto, em alguns casos, a doença pode ser difícil de diagnosticar ou pode não responder bem ao tratamento inicial. Em casos graves ou quando ocorre crise Adisoniana aguda, que são emergências médicas, pode haver complicações graves e até mesmo risco de vida para o cão. Portanto, diagnóstico adequado, tratamento adequado e acompanhamento contínuo são essenciais para um prognóstico favorável da Síndrome de Addison em cães (RODRIGUES et al., 2017).

27

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A baixa prevalência da Síndrome de Addison pode ser decorrente da sua

dificuldade diagnóstica, visto que a sintomatologia se confunde com outras doenças. O diagnóstico é realizado baseando-se no histórico, sinais clínicos e exames laboratoriais, sendo confirmado pela escolha correta dos testes hormonais. Porém, muitas vezes o diagnóstico é tardio e este fator interfere diretamente no prognóstico do cão. O tratamento de escolha pode variar de acordo com o estado clínico do animal e evolução da doença.

28

REFERÊNCIAS

ANJOS, S. D.; BABO-TERRA, J. V.; PALUMBO, P. I. M.; POZI, M. I. Primary hypoadrenocorticism in a dog. **Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR**, Umuarama, v. 19, n. 2, p. 107-111, 2016.

CAMILO, C. P.; CARDOSO, M. J. L.; MARCHI, P. N.; FAGNANI, R. Canine hypoadrenocorticism: a retrospective study of 32 cases from 2011 to 2018. **Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences**, v. 45, n. 1, p. 78-85, 2021.

FILHO, Maria Chagas Viana. **Embiologia e histologia**. Cabedelo, PB. Editora UNESP, 2022.

FOFI, C. et al. Renal involvement in adrenal insufficiency (Addison disease): can we always recognize it?. **Internal and Emergency Medicine**, v. 15, p. 23–31, 2019.

FOSSUM, T. W. **Cirurgia de pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 5° ed. 2021.

FREITAS, G. K. **Hipoadrenocorticism em um canino**: relato de caso. Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade Federal de Santa Catarina, Curitiba, 2019.

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

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 14. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.

HANSON, J. et al. Naturally occurring adrenocortical insufficiency—an epidemiological study based on a swedish-insured dog population of 525,028 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, p. 76-84, 2016.

JOHNSON, C. M., et al. Effect of intravenous or perivascular injection of synthetic adrenocorticotrophic hormone on stimulation test results in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 31:730–733, 2017.

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J.; ABRAHAMSOHN, P. **Histologia básica**. 13. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018, 554 p.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica, texto e atlas**. Rio de Janeiro.

14ª edição, Guanabara Koogan, 2023.

LATHAN, P.; THOMPSON, A. L. Management of hypoadrenocorticism (Addison's disease) in dogs. **Vet Med.**, v. 9, n. 9, p. 1-10, 2018.

MACHADO, J. F. et al. Hipoadrenocorticism em uma canina: relato de caso. **Conjecturas**, v. 22, n. 11, p. 404–411, 2022.

MATOS, J. O.; LIMA, D. J. Síndrome de Addison em cadela da raça maltês - relato de caso. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 7, n. 12, p. 119136-119143,

29

2021

MOURÃO JR., C. A.; ABRAMOV, D. **Fisiologia humana**. 2ª ed. Gen grupo editorial nacional participações S/A, 2021.

RAMOS, P. J. G. et al. Diagnosis of canine spontaneous hypoadrenocorticism. **Canine Medicine and Genetics**, v. 9, n. 1, p. 1-13, 2022.

RANG, H. P.; DALE, M. M. **Farmacologia**. Editora Elsevier, 9ª edição, 2020.

REECE, W. **Anatomia Funcional e Fisiologia dos Animais Domésticos**. Roca; 5ª edição, 2020.

RODRIGUES, A. M. C. **Alterações eletrolíticas no hipoadrenocorticismo canino: estudo de 10 casos clínicos**. 2017. 57 p. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2017.

SCHOFIELD, I., et al. Hypoadrenocorticism in dogs under UK primary veterinary care: frequency, clinical approaches and risk factors. *J Small Anim Pract*, v. 62, n. 5, p. 343-350, 2021.

SILVA, K. C. F.; DRUMOND, P. J.; COELHO, D. G. N. Hiperadrenocorticismo canino: Revisão. **PUBVET**, v.16, n. 5, p.1-7, 2022.

SILVERTHORN, D. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada**, 7ª Edição, Artmed, 2017.

VINCENT, A. M.; OKONKOWSKI, L. K.; BRUDVIG, J. M.; REFSAL, K. R.; BERGHOFF, N.; OLIVIER, N. B.; LANGLOIS, D. K. Low-dose desoxycorticosterone pivalate treatment of hypoadrenocorticism in dogs: a randomized controlled clinical trial. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 35, n. 4, p. 1720-1728, 2021.

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