

HIPOADRENOCORTICISMO EM CÃES: REVISÃO

Felipe Gazza Romão¹
Mariana Isa Poci Palumbo Antunes²

RESUMO

O hipoadrenocorticism ou Síndrome de Addison, é uma endocrinopatia incomum de difícil diagnóstico em cães, já que os sinais clínicos mimetizam doenças comuns da clínica de pequenos animais. Pode ser classificado em primário, secundário ou terciário. Acomete animais jovens ou de meia-idade, sendo que as raças mais predispostas ao surgimento da enfermidade incluem: Poodle, Springer spaniel, Rottweiler, Basset hound e West highland terrier. Os sinais clínicos são bastante variáveis, e o paciente pode apresentar desde uma simples gastroenterite até sinais de decúbito e coma, em decorrência da falta de glicocorticóides e mineralocorticóides. O diagnóstico é feito baseado nos sinais clínicos e é confirmado pela escolha correta dos testes hormonais. O clínico não deve perder tempo para diagnosticar e tratar a doença, já que animais em crise adissoniana podem ir a óbito dentro de algumas horas. O objetivo desta revisão é alertar os clínicos sobre a ocorrência desta doença e a dificuldade do diagnóstico, em razão da semelhança dos sinais clínicos com os de outras enfermidades.

Palavras-chave: adrenal, estimulação por ACTH, cortisol, aldosterona.

HYPOADRENOCORTICISM IN DOGS: REVIEW

ABSTRACT

Hypoadrenocorticism, or Addison's disease, is an uncommon endocrinopathy of hard diagnosis in dogs, since the clinical signs mimic common diseases of small animal's clinic. It can be classified in primary, secondary or tertiary. It affects young or middle-aged animals, and the most predisposed breeds to have this disease include: Poodle, Springer spaniel, Rottweiler, Basset hound and West highland terrier. Clinical signs are variable, and the patient may have from simple gastroenteritis to signs of recumbency and coma, due to the lack of glucocorticoids and mineralocorticoids. The diagnosis is made based on clinical signs and confirmed by the correct choice of hormonal tests. The clinician must not lose time to diagnose and treat the disease, since animals in crisis can die in hours. The objective of this review is to alert clinicians about the occurrence of this disease and the difficulty of diagnosis, because of the similarity of clinical signs with those of other diseases.

Keywords: adrenal, ACTH stimulation test, cortisol, aldosterone.

¹ Médico Veterinário Mestrando. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia- UNESP, Departamento de Clínica Veterinária, Campus de Botucatu, SP. Autor para correspondência: Felipe Gazza Romão. Rua Ministro Xavier de Toledo, 117/ apto. 51. Bairro: Campo Grande, Santos, SP. 11070-300. (13)32376700 – (13)91580470. fgazza_vet@hotmail.com

² Médica Veterinária Mestranda Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia- UNESP, Departamento de Clínica Veterinária, Campus de Botucatu, SP.

HIPOADRENOCORTICISMO EN PERROS: REVISIÓN

RESUMEN

Hipoadrenocorticism, o síndrome de Addison, es un trastorno endocrino poco común de difícil diagnóstico en los perros, ya que los síntomas clínicos imitan las enfermedades comunes de la clínica de pequeños animales. Puede ser clasificado en primario, secundario o terciario. Afecta animales jóvenes o de mediana edad, y las razas más propensas a la aparición de la enfermedad son: Poodle, Springer spaniel, Rottweiler, Basset hound y West highland terrier. Los signos clínicos son variables, y el paciente puede tener una gastroenteritis simple hasta signos de postración y coma, debido a la falta de glucocorticoides y mineralocorticoides. El diagnóstico se realiza con base en los signos clínicos y es confirmado por la elección correcta de las pruebas hormonales. El clínico no debe perder tiempo para diagnosticar y tratar la enfermedad, ya que los animales en crisis se pueden morir en pocas horas. El objetivo de este trabajo es alertar a los clínicos sobre la incidencia de esta enfermedad y la dificultad del diagnóstico, debido a la similitud de los signos clínicos con los de otras enfermedades.

Palabras-clave: suprarrenal, teste de estimulación con ACTH, cortisol, aldosterona.

INTRODUÇÃO

O hipoadrenocorticismo canino (síndrome de Addison) é resultante da secreção hormonal adrenocortical (glicocorticóide e mineralocorticóide) insuficiente para manter as necessidades fisiológicas básicas do organismo (1,2). Estima-se que a incidência da doença varie de 0,36% a 0,5% da população canina, sendo que os sinais clínicos somente aparecerão quando mais de 85% das adrenais estiverem comprometidas (3).

As glândulas adrenais são órgãos endócrinos bilateralmente simétricos localizados próximos aos rins (4), que se situam na porção dorsal do abdome, próximo à junção toracolombar. São retroperitoniais e, em geral, de localização craniomedial ao rim correspondente (5). A adrenal (supra-renal) direita tem forma triangular e está situada na borda medial do rim, cranialmente em relação ao hilo. O ápice da glândula está voltado em direção caudal, estando ainda relacionada dorsolateralmente com a veia cava posterior (6).

Normalmente, as glândulas adrenais não fazem contato com os rins. Elas têm coloração creme e são ricas em lipídios. Em cães adultos medem de 2 a 3 cm de comprimento, 1 cm de largura e 0,5 cm de espessura (6). Não existe diferença significativa entre cães de diferentes tamanhos, mas são relativamente maiores em indivíduos jovens em relação aos indivíduos adultos e em fêmeas prenhes e lactantes, do que naquelas reprodutivamente inativas (5,7).

Cada glândula é dividida em duas áreas separadas, a medula e a córtex, com produção de diferentes tipos de hormônios (4). A córtex adrenal é composta por três zonas: glomerular, fasciculada e reticulada. A zona glomerular, a mais externa, é responsável pela síntese e secreção de mineralocorticóides, como a aldosterona, sendo incapaz de sintetizar cortisol e hormônios sexuais devido à deficiência da enzima 17-alfa-hidroxilase. Tanto a zona fasciculada quanto a zona reticulada são responsáveis pela produção de cortisol e hormônios sexuais (8). O córtex desenvolve-se a partir do epitélio celômico mesodérmico e produz os hormônios esteróides cortisol, corticosterona, aldosterona e esteróides sexuais (4).

A aldosterona é o mineralocorticóide mais importante do organismo, enquanto o cortisol representa o glicocorticóide de maior importância. A aldosterona possui um papel vital no balanço hidroeletrólítico, pois a sua ação aumenta a excreção renal de potássio (K^+) e do íon hidrogênio (H^+), enquanto estimula a reabsorção tubular de sódio (Na^+) e cloreto (Cl^-).

Os rins são seu principal sítio de ação, mas a mucosa intestinal, e as glândulas sudoríparas e salivares também sofrem a atuação deste hormônio (3).

A ação do cortisol afeta quase todos os tecidos do organismo; ele ajuda a manter o balanço hidroeletrolítico, a pressão sanguínea, além de aumentar a sensibilidade vascular à ação das catecolaminas. O cortisol também suprime a resposta imune, estimula a eritrocitose e possui efeitos catabólicos sobre tecidos conjuntivos, musculares e ósseos (9). Além de todas estas funções citadas, esta substância estimula a neoglicogênese, aumenta o glicogênio hepático e a glicemia, e facilita a lipólise, sendo considerado um hormônio diabotogênico por estes motivos (4).

INTRODUÇÃO E FISIOPATOLOGIA

O hipoadrenocorticismo é um distúrbio relativamente incomum em cães, que pode ser classificado em primário (mais comum), secundário e terciário. O comprometimento da função adrenal desenvolve-se como resultado de falha do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Em cães, o hipoadrenocorticismo é resultado geralmente de substancial destruição do tecido adrenocortical (hipoadrenocorticismo primário), o que leva à deficiência tanto de glicocorticóides quanto de mineralocorticóides na maioria dos casos. Calcula-se que 90% da glândula deva estar comprometida até que se desenvolvam sinais clínicos da doença (10-12). Nestes casos, os níveis de ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) plasmáticos estarão aumentados, resultado da perda de “feedback” negativo sobre a hipófise em razão da falta de cortisol (13).

A destruição imunomediada do córtex adrenal aparentemente é a principal causa da forma primária da enfermidade. A avaliação histopatológica do córtex adrenal de diversos cães com a doença revelou infiltrados linfocíticos plasmocíticos (14). Nos seres humanos, a destruição adrenocortical imunomediada tem sido associada com duas condições hereditárias, resultando na síndrome da poliendocrinopatia imunomediada, enquanto em cães, uma predisposição genética para o hipoadrenocorticismo foi demonstrada em Poodles Standard e Collies (12). Já as causas raras de destruição cortical primária incluem infiltração fúngica (*Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*), neoplasia, amiloidose, trauma ou coagulopatia (3,15).

A superdosagem e/ou reações idiossincrásicas em cães com hiperadrenocorticismo tratados com mitotano e até mesmo com trilostano também resultam em hipoadrenocorticismo temporário ou permanente (12). O mitotano causa necrose citotóxica seletiva do córtex adrenal, ocasionando necrose progressiva e atrofia das zonas reticulada e fasciculada, poupando a zona glomerular. Porém, cerca de 5% dos cães sofrem necrose e perda de todas as três camadas do córtex adrenal, resultando em um quadro de hipoadrenocorticismo iatrogênico permanente (16). O mecanismo de ação do trilostano (inibição reversível da conversão de esteróides) não deveria causar destruição da glândula, embora tenham sido relatados casos de animais que apresentaram quadro de hipoadrenocorticismo e necrose adrenocortical após tratamento com esta droga (17). Uma variedade de outras drogas pode inibir a produção de esteróides adrenocorticais, como etomidato, drogas imidazólicas, metirapona, aminoglutetimida e mifepristona. No entanto, como seus efeitos são, em geral, relativamente de curta ação, raramente resultam em hipoadrenocorticismo clinicamente significativo (12).

Aproximadamente 10% dos casos de hipoadrenocorticismo primário apresentam evidência apenas de deficiência glicocorticóide (Addison atípico); isto ocorre pela destruição da camada secretora de cortisol sem comprometimento inicial da zona glomerular, produtora de aldosterona. Estes pacientes podem desenvolver distúrbios eletrolíticos semanas ou meses após o diagnóstico inicial da forma atípica (3,10).

O hipoadrenocorticismo secundário, resultado de produção inadequada de ACTH pela hipófise, pode ser causado por terapia esteroidal crônica, ou menos comumente por tumores, trauma ou defeitos congênitos da glândula pituitária (18). Dependendo da dose, preparação e duração do tratamento, a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal pode persistir durante semanas ou meses após a cessão da terapia exógena. Neste caso, ocorre uma deficiência de secreção glicocorticóide, pois a secreção de aldosterona é controlada principalmente pelas concentrações plasmáticas de renina e potássio, e não pelo ACTH. Por conseguinte, estes pacientes não apresentarão os sinais clássicos de hiponatremia e hipercalemia (12).

O hipoadrenocorticismo terciário, causado por disfunção da secreção de CRH (hormônio liberador de corticotrofina) pelo hipotálamo, é raramente relatada em humanos. Em cães, a falta de CRH resultaria em diminuição dos níveis de ACTH, o que seria manifestado como hipoadrenocorticismo secundário (3).

SINAIS CLÍNICOS E ACHADOS LABORATORIAIS

A síndrome de Addison é uma doença de baixa incidência (cerca de 1 caso para 3000 cães), dos quais 70% dos animais acometidos são fêmeas. Afeta preferencialmente animais jovens (em média de 4 a 5 anos), sendo que algumas raças são mais predispostas, como: Poodle Standard, Great dane, cão d'água português, Bearded Collie, Rottweiler e West highland terrier (19,20).

Os proprietários geralmente reclamam de sinais inespecíficos, de caráter crônico e progressivo, como letargia, depressão, perda de peso, hiporexia, episódios de êmese e diarreia intermitentes, fraqueza e desidratação, que a princípio respondem razoavelmente à terapia de suporte e fluidoterapia. A inespecificidade dos sinais leva o clínico ao erro, já que a suspeita recairá sobre outras doenças mais comuns, como gastroenterites ou insuficiência renal (3,21). Estes sinais tipicamente pioram progressivamente ou em momentos de estresse até chegar ao ponto da ocorrência da crise adissoniana, na qual os pacientes apresentam sinais de choque moderados ou severos, evidenciados por fraqueza extrema ou coma, hematêmese, hematoquesia, hipotermia, tremores, hipovolemia, tempo de preenchimento capilar prolongado, características de pulso fraco e bradicardia intensa (10,18).

No hipoadrenocorticismo, a deficiência de glicocorticóides contribui para o surgimento de alguns dos sinais clínicos, como a letargia, fraqueza e inadequada função gastrointestinal. A deficiência mineralocorticóide resulta em perda de sódio, desidratação, prejuízo da função neuromuscular e distúrbios de condução cardíaca. Por este motivo, animais que sofrem da forma atípica ou do tipo secundário da síndrome de Addison apresentam sinais mais brandos da doença. Alguns pacientes apresentam megaesôfago e regurgitação como queixas primárias, ou outros sinais neurológicos, como dores musculares (10).

A diminuição das concentrações de aldosterona leva a taxas de excreção diminuídas de potássio (K^+) e perda excessiva de sódio (Na^+) e água, o que acarreta em poliúria e polidipsia compensatória. O decréscimo da perfusão renal em decorrência da hipovolemia resulta em azotemia pré-renal e consequente insuficiência renal, caso não seja realizada reposição hidroeletrólítica adequada (19).

As manifestações cardiovasculares decorrentes do hipoadrenocorticismo são relacionadas à hipercalemia e hipovolemia, esta em razão da perda excessiva de sódio e, conseqüentemente de água. A hipotensão ocorre por diminuição da sensibilidade de receptores vasculares para adrenalina, em razão da diminuição de cortisol. Geralmente, pacientes em crise adissoniana apresentam bradicardia apesar do quadro de choque hipovolêmico (19).

As anormalidades eletrólíticas clássicas, como a hipercalemia (95% dos casos), hiponatremia (86%), hipocloremia (40%) e relação sódio: potássio menor que 23 são fatores

altamente sugestivos para o diagnóstico de hipoadrenocorticismo primário (3,18). Alguns estudos concluíram que o hipoadrenocorticismo foi a causa de maior ocorrência em casos onde havia hiponatremia e hipercalemia (12). A hipocloremia ocorre concomitantemente à hiponatremia, por perdas renais e gastrointestinais (3). A hipercalemia é outra anormalidade eletrolítica presente em alguns casos de hipoadrenocorticismo (cerca de 30%), em razão da hemoconcentração decorrente da desidratação (18).

A acidose metabólica é resultado da diminuição da secreção de íons H^+ (hidrogênio) pelos túbulos renais distais, aumento da geração de ácidos secundária à redução da perfusão tecidual e retenção renal de diversos ácidos orgânicos (18).

Além da azotemia citada anteriormente, outras anormalidades bioquímicas presentes em animais acometidos são hipoproteinemia e hipoglicemia. A primeira é consequência de perda protéica pela hemorragia gastrointestinal, mas na maioria das vezes é mascarada pela desidratação do paciente. Já a hipoglicemia ocorre pela queda dos níveis de cortisol e consequente diminuição da glicogenólise e gliconeogênese, e pode ser a única anormalidade em pacientes com a forma atípica da enfermidade ou com hipoadrenocorticismo secundário (18,22).

Os achados hematológicos incluem a presença de anemia normocítica normocrômica arregenerativa (que pode ser mascarada pela desidratação), linfocitose (em até 10% dos casos) e eosinofilia (20% dos pacientes) (21,23). O clínico deve suspeitar de hipoadrenocorticismo se a contagem de células brancas não revelar um leucograma de estresse, esperado em casos de estresse e doenças crônicas (21).

Muitos cães acometidos pela doença apresentam prejuízo na capacidade de concentrar a urina devido à perda urinária crônica de sódio, à depleção do conteúdo de sódio da medula renal, à perda do gradiente de concentração medular normal e à reabsorção prejudicada de água pelos tubos coletores renais. Em consequência, alguns pacientes com azotemia pré-renal têm densidades urinárias na variação isostenúrica (1.007 a 1.015). Este quadro pode ser facilmente confundido com insuficiência renal crônica. Felizmente, o tratamento inicial para estes dois distúrbios é similar; portanto, testes hormonais são necessários para diferenciar estas duas condições (18,24).

O eletrocardiograma pode ser extremamente útil no diagnóstico do hipoadrenocorticismo se houver bradicardia. Achados eletrocardiográficos clássicos associados à hipercalemia, responsável por alterações da excitabilidade da membrana celular e depressão do sistema de condução, incluem: prolongamento de complexos QRS, diminuição da amplitude da onda R, aumento da amplitude da onda T, prolongamento ou ausência de onda P e parada sinoatrial. Assístole ou fibrilação ventricular podem ser observadas em casos de hipercalemia severa (3,18,21). Cães com deficiência somente de glicocorticóides não demonstram geralmente nenhuma alteração eletrocardiográfica (3).

Exames radiográficos e ultrassonográficos podem ser utilizados, embora apenas possam revelar sinais inespecíficos de diversas doenças. Microcardia e diminuição do calibre da artéria pulmonar e veia cava caudal decorrentes da hipovolemia podem ser observados, além da presença de megaesôfago. A ultrassonografia abdominal pode demonstrar diminuição do tamanho das glândulas adrenais, especialmente da sua largura (3,18,21,22).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do hipoadrenocorticismo é baseado nos sinais clínicos, achados do exame físico, desequilíbrio eletrolítico clássico (em casos da forma primária da doença) e confirmação pelo teste de estimulação com ACTH. A concentração basal sérica de cortisol e a relação cortisol: creatinina da urina não são métodos diagnósticos confiáveis, pois a

administração de drogas e a presença de doenças concomitantes podem levar a resultados falso-positivos, além de não avaliarem a reserva adrenal de cortisol (18,25).

O teste de estimulação com ACTH consiste na administração intravenosa ou intramuscular de ACTH sintético^a na dose de 5 µg/kg, e coleta de sangue antes e após uma hora da administração da droga para mensuração dos níveis de cortisol (19). Níveis pós-estimulação de 2 µg/dL de cortisol confirmam o diagnóstico, enquanto concentrações de 2,1 µg/dL até 5 µg/dL são inconclusivos. Resultados superiores a 5 µg/dL descartam qualquer possibilidade de insuficiência adrenal (25). É importante lembrar que glicocorticóides como a hidrocortisona, prednisona e prednisolona interferem no teste; então, deve-se esperar para o início da terapia após a realização do teste, ou utilizar a dexametasona para suprir as necessidades de glicocorticóides em pacientes em estado crítico, já que a inibição da produção de cortisol endógeno ocorrerá de 4 a 6 horas após a administração desta droga (11). Deve-se também salientar que a administração intramuscular do ACTH sintético em animais severamente desidratados pode resultar em uma absorção mais lenta, causando interferência na interpretação dos exames; portanto, sugere-se o uso da via intravenosa para a realização do teste (26).

O clínico pode guardar o montante não utilizado do ACTH sintético, em razão do seu alto custo e da quantidade ínfima utilizada para o exame. Amostras reconstituídas podem ser refrigeradas sem perda da eficácia por até 21 dias. Por não possuir substâncias conservantes, deve-se tomar extremo cuidado para prevenir a contaminação bacteriana durante a reconstituição. A amostra também pode ser estocada em um freezer (-20 °C) em seringas plásticas por até 6 meses sem perder a eficácia; porém, freezers frost-free não devem ser utilizados, pois os ciclos de descongelamento podem causar desnaturação de proteínas (26,27).

O teste de estimulação com ACTH não distingue os tipos primário e secundário de hipoadrenocorticismo, já que apenas os níveis de cortisol sérico são mensurados neste exame. Concentrações eletrolíticas anormais (especialmente de potássio e sódio) implicam na existência de hipoadrenocorticismo primário, já que estes tipos de distúrbio são causados pela deficiência de mineralocorticóides. Concentrações de sódio e potássio normais não diferenciam hipoadrenocorticismo primário na fase inicial de hipoadrenocorticismo secundário (18,25,27).

Para diferenciar as várias formas da síndrome de Addison, deve-se recorrer à mensuração da concentração plasmática de ACTH endógeno. Animais acometidos pela forma primária apresentarão elevada concentração de ACTH (>100 pg/mL), enquanto pacientes que sofrem do tipo secundário têm valores abaixo do normal ou indetectáveis (<20 pg/mL). As amostras necessitam de cuidado especial, pois o ACTH pode ser facilmente modificado pela proteólise e/ou hemólise após a coleta. Além disso, as concentrações de ACTH endógeno são rápida e drasticamente suprimidas por qualquer glicocorticóide exógeno. Consequentemente, a determinação de ACTH plasmático endógeno só deverá ser realizada em amostras colhidas antes da suplementação com glicocorticóides (12).

Testes para a aferição dos níveis de aldosterona plasmáticos (seja basal ou estimulado por ACTH) não são muito disponíveis comercialmente nem fidedignos, já que muitos animais saudáveis têm concentrações baixas de aldosterona plasmática; por isso, este exame não é largamente utilizado no diagnóstico do hipoadrenocorticismo (15).

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento da crise adissoniana, estado repentino e emergencial causado pela insuficiência adrenocortical, é direcionado para o controle da hipotensão, hipovolemia, desequilíbrios eletrolíticos e acidose metabólica, melhora da integridade vascular e

fornecimento de uma fonte imediata de glicocorticóides (24). Como a morte resultante do hipoadrenocorticismo é frequentemente atribuída ao colapso e choque vascular, a correção da hipovolemia constitui a primeira e mais importante ação terapêutica (24,28).

A fluidoterapia agressiva restaura a volemia e melhora a perfusão renal, o que diminui os níveis de potássio sérico por diluição e aumento da excreção renal (18). A taxa de reposição de choque (60-90 mL/kg/h) deve ser utilizada (26). Na ausência de doenças cardiovasculares ou insuficiência renal aguda anúrica, recomenda-se administrar um terço ou quarto da reposição de choque calculada (20-30 mL/kg/IV) em bolus, em um período de aproximadamente 10 minutos. Enquanto isso, os parâmetros vitais do animal devem ser avaliados (frequência cardíaca, pressão sanguínea, débito urinário, concentração de lactato sanguíneo). Se a condição do animal não melhora, bolus de 20-30 mL/kg de fluido devem ser aplicados até estabilidade da hemodinâmica (28). A taxa de infusão do fluido deve ser ajustada de acordo com a resposta clínica do animal (26).

A solução fisiológica salina (NaCl 0,9%) é o fluido de escolha para a reposição volêmica em pacientes com hipoadrenocorticismo porque não contém potássio e tem alta concentração de sódio quando comparada a outras soluções (28). Porém, o clínico deve estar atento à rápida correção da hiponatremia, pois esta alteração brusca de osmolaridade pode resultar em doença neurológica estrutural e mielinólise caracterizada por uma variedade de sintomas neurológicos variavelmente reversíveis; por isso, recomenda-se reduzir a taxa de infusão para 5 mL/kg/h após duas horas do início da fluidoterapia, para evitar este tipo de problema (12). Se não houver disponibilidade de NaCl 0,9%, outros cristalóides, como o Ringer com Lactato, podem ser utilizados. A quantidade de potássio neste fluido é mínima e, portanto, não piora o quadro de hipercalemia (26).

A decisão para a realização de tratamento emergencial para a hipercalemia deve ser tomada com base nas alterações contidas no eletrocardiograma do paciente; se o traçado mostrar mudanças, como fibrilação ou assistolia ventricular, bradicardia severa e parada sinoatrial, o tratamento deve ser instituído. Para isso, administra-se insulina regular por via intravenosa, na dose de 0,2 UI/kg, além de solução de dextrose a 25% (2 g/unidade de insulina aplicada) para evitar a ocorrência de hipoglicemia. A insulina atua facilitando a entrada de potássio para o meio intracelular, diminuindo assim a hipercalemia (18,22). Outra medida interessante é a aplicação de gluconato de cálcio a 10%, na dose de 0,5 a 1 mL/kg ou de 2 a 10 mL/cão, já que esta droga antagoniza temporariamente os efeitos da hipercalemia sobre o potencial de membrana das células cardíacas. Esta dose deve ser administrada em um período de 10 a 15 minutos, com monitoração do eletrocardiograma. A infusão deve ser descontinuada se houverem sinais de piora da bradicardia, elevação do segmento S-T ou diminuição do intervalo Q-T. A infusão pode ser reiniciada assim que estas anormalidades desaparecerem. Os efeitos protetores do gluconato de cálcio sobre o miocárdio têm início rapidamente, mas duram por apenas 30 minutos, no máximo; porém, sua administração pode ser importante, pois a administração de fluido e insulina neste período pode diminuir os níveis de potássio sérico (26).

A hipoglicemia deve ser tratada com um bolus inicial de 0,5 a 1 mL/kg de solução 50% de dextrose por via endovenosa se sinais clínicos de hipoglicemia estiverem presentes; caso contrário, soluções de 2,5 a 5% podem ser utilizadas. É importante ressaltar que a administração da solução a 50% preferencialmente deve ser feita por um cateter central na veia jugular, para evitar a ocorrência de flebite da veia cefálica ou safena (26).

A maioria dos cães em crise adissoniana tem acidose metabólica discreta a moderada, que geralmente é resolvida pela fluidoterapia. Se a acidose metabólica severa persistir após o início da administração de fluidos intravenosos ($\text{pH} < 7.1$ ou $[\text{HCO}_3] < 12$ mEq/L), o bicarbonato de sódio pode ser administrado (26). O déficit de bicarbonato é calculado pela seguinte fórmula:

Déficit (mEq/L) = Peso corpóreo (kg) x 0,5 x Déficit de base (mEq/L). Um quarto da dose de bicarbonato calculada deve ser administrado nos fluidos intravenosos durante as 6 a 8 horas iniciais do tratamento (24). O objetivo da terapia com bicarbonato é aumentar o pH sanguíneo para 7,2, e não corrigir totalmente a acidose metabólica (26).

O tratamento com bicarbonato de sódio ajuda a corrigir a acidose metabólica e também diminui a concentração sérica de potássio. O movimento intracelular dos íons K^+ após a administração de bicarbonato, em associação aos efeitos diluentes da fluidoterapia salina e à melhora da perfusão renal, são bastante eficazes na diminuição da hipercalemia e na normalização das alterações eletrocardiográficas (24).

A suplementação com glicocorticóide é de extrema importância durante a crise adisoniana. O seu uso melhora a integridade vascular e do sistema gastrointestinal, a manutenção da pressão sanguínea e a volemia. A administração dos glicocorticóides é feita inicialmente por via parenteral, com repetição das doses a cada 2 a 6 horas após a aplicação inicial. O teste de estimulação com ACTH deve ser feito antes da administração destes medicamentos, para que os resultados não sofram nenhum tipo de interferência. Caso isto não seja possível, o clínico deve administrar o fosfato sódico de dexametasona ^b (0,5 a 4 mg/kg/IV), pois este medicamento demora mais para alterar os níveis de cortisol endógeno quando comparado a outros corticóides (26).

Outras opções de glicocorticóides incluem o succinato sódico de metilprednisolona ^c, na dose de 15 a 20 mg/kg/IV, administrada em um período de 2 a 4 minutos, ou o succinato sódico de hidrocortisona (5 mg/kg/IV inicialmente administrados em um período de 5 minutos, seguido de 1 mg/kg/IV a cada 6 horas) (26). A hidrocortisona possui atividades mineralocorticóide e glicocorticóide equivalentes, podendo assim ser utilizada de maneira eficaz nos doentes a curto prazo (12).

Assim que o paciente estiver devidamente estabilizado, a terapia de reposição hormonal com mineralocorticóides e glicocorticóides é iniciada e deve ser mantida por toda a vida, nos casos de hipoadrenocorticism primário (11). Já os cães com a forma atípica da doença necessitarão inicialmente de suplementação com glicocorticóides e muito provavelmente de reposição mineralocorticóide dentro de meses ou anos após o diagnóstico inicial. Animais com hipoadrenocorticism secundário necessitarão apenas da suplementação com glicocorticóides (prednisona ^d na dose de 0,22 mg/kg/BID é a melhor opção) (26).

A melhor opção para a terapia de reposição mineralocorticóide a longo prazo recai sobre a administração do acetato de fludrocortisona ^e, na dose de 0,02 mg/kg a cada 12 a 24 horas, com um aumento diário de 0,05 mg a 0,1 mg até que as concentrações dos eletrólitos séricos estejam estabilizadas. Esta droga possui atividades mineralocorticóide e glicocorticóide. Outra opção é o uso do pivalato de desoxicorticosterona ^f (DOCP), na dose de 2 mg/kg a cada 21 dias, por via intramuscular ou subcutânea (nunca intravenosa); porém, se o clínico optar por esta terapia, deve ser feita a suplementação com prednisona na dose de 0,22 mg/kg, a cada 12 horas, já que o DOCP não possui nenhuma atividade glicocorticóide; além disso, este medicamento não é encontrado no Brasil. Por estes motivos, o acetato de fludrocortisona surge como melhor opção na terapia de manutenção a longo prazo, embora o clínico deva lançar mão do uso da prednisona em situações de estresse, como viagens, estadias em hotéis e cirurgias (28).

Em alguns pacientes, a necessidade de aumento da dose do acetato de fludrocortisona para melhor controle da concentração séria de eletrólitos leva a sinais de hipercortisolismo (poliúria, polidipsia, polifagia, alopecia); nestes casos somente, a troca pelo DOCP deve ser feita (26).

A razão mais comum para a persistência dos sinais clínicos, a despeito do tratamento apropriado, é a suplementação inadequada de glicocorticóides. Quando saudáveis e mantidos em um ambiente livre de estresse, os cães com insuficiência adrenal requerem comumente

pequenas quantidades de prednisona, ou mesmo nenhuma. Entretanto, quando estressados ou doentes, esses mesmos animais podem necessitar de grandes quantidades do corticóide (0,5 a 1 mg/kg/BID). A falha em fornecer quantidades adequadas de prednisona pode levar a persistência e piora de sinais como letargia, inapetência e êmese (24).

Os pacientes em crise adissoniana têm prognóstico favorável se receberem terapia emergencial adequada, seguida de suplementação crônica adequada de glicocorticóides e mineralocorticóides e acompanhamento rotineiro do quadro clínico do animal pelo médico veterinário (22). Além disso, uma vez que esses cães não apresentam reserva adrenocortical, qualquer doença ou evento estressante deve ser acompanhado pelo aumento da quantidade de glicocorticóides. Cães com a forma atípica da doença devem ser cuidadosamente observados para evitar posterior surgimento de deficiência de mineralocorticóides (12).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de ser uma doença de relativa baixa ocorrência, a síndrome de Addison deve ser sempre considerada como um dos diagnósticos diferenciais de distúrbios gastrointestinais inespecíficos, como êmese, hiporexia e diarreia, por exemplo, pois a rápida intervenção do clínico permite uma melhor condução da terapia e, conseqüentemente, do prognóstico do animal. É importante lembrar que quanto antes houver a ação do médico veterinário, menores as chances da ocorrência da crise adissoniana, quadro grave que pode levar o animal a óbito dentro de algumas horas.

REFERÊNCIAS

1. Boujon CE, Bornand-Jaunin V, Schärer V, Rossi GL, Bestetti GE. Pituitary gland changes in canine hypoadrenocorticism: a functional and immunocytochemical study. *J Comp Pathol.* 1994;111:287-95.
2. Scott-Moncrieff JC. Canine hypoadrenocorticism: what's new? In: *Proceedings of 24th North American Veterinary Conference; 2007, Ithaca. Ithaca: NAVC; 2007.*
3. Klein SC, Peterson ME. Canine hypoadrenocorticism: part I. *Can Vet J.* 2010;51:63-9.
4. Greco D, Stabenfeldt GH. *Tratado de fisiologia veterinária.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
5. Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG. *Tratado de anatomia veterinária.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997.
6. Venzke WG. Endocrinologia. In: Getty R. *Anatomia dos animais domésticos.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1986. p.1481-4.
7. Bertolini G, Caldin M, De Lorenzi D, Furlanello T. Computed tomographic quantification of canine adrenal gland volume and attenuation. *Vet Radiol Ultrasound.* 2006;47:444-8.
8. Scott-Moncrieff JC. Role of sex hormones in diagnosis of adrenal dysfunction. In: *Proceedings of 24th North American Veterinary Conference; 2007, Ithaca. Ithaca: NAVC; 2007.*

9. Kempainen RJ, Behrend E. Adrenal physiology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1997;27:173-86.
10. Mooney CT. Addison's disease – Is it always acute? In: *Proceedings of 32nd World Small Animal Veterinary Congress; 2007, Sidney. Sidney: WSAVA; 2007.*
11. Church DB. Addison's disease: what's the best treatment? In: *Proceedings of 33rd World Small Animal Veterinary Congress; 2008, Dublin. Dublin: WSAVA; 2008.*
12. Church DB. Hipoadrenocorticismo canino. In: Mooney CT, Peterson ME. *Manual de endocrinologia canina e felina. São Paulo: Roca; 2009. p.207-16.*
13. Kooistra HS. Pitfalls in the diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs. In: *Proceedings of 31st World Small Animal Veterinary Congress; 2006, Prague. Prague: WSAVA; 2006.*
14. Sellon RK. The immune-mediated basis of endocrine diseases. In: *Proceedings of 32nd World Small Animal Veterinary Congress; 2007, Sidney. Sidney: WSAVA; 2007.*
15. Feldman EC, Nelson RW. *Canine and feline reproduction and endocrinology. St. Louis: Saunders; 2004.*
16. Peterson ME. Medical treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism (Cushing's disease). *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2001;31:1005-14.
17. Chapman PS, Kelly DF, Archer J, Brockman DJ, Neiger R. Adrenal necrosis in a dog receiving trilostane for the treatment of hyperadrenocorticism. *J Small Anim Pract.* 2004;45:307-10.
18. Greco DS. Hypoadrenocorticism in small animals. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2007;22:32-5.
19. Panciera DL, Carr AP. *Endocrinologia para o clínico de pequenos animais. São Paulo: Roca; 2007.*
20. Scott-Moncrieff JC. Canine hypoadrenocorticism: what's new? In: *Proceedings of 24th North American Veterinary Conference; 2007, Ithaca. Ithaca: NAVC; 2007.*
21. Daminet S. How to recognize addison's disease in dogs: "The great pretender". In: *Proceedings of 42nd European Veterinary Conference; 2008, Amsterdam. Amsterdam: NACAM; 2008. p.104-5.*
22. Meeking S. Treatment of acute adrenal insufficiency. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2007;22:36-9.
23. Avery AC, Avery PR. Determining the significance of persistent lymphocytosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2007;37:267-82.
24. Nelson RW. Hipoadrenocorticismo. In: Nelson RW, Couto CG. *Medicina interna de pequenos animais. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. p.769-75.*
25. Nelson RW. Diagnostic testing for Addison's and Cushing's disease. In: *Proceedings of 24th North American Veterinary Conference; 2007, Ithaca. Ithaca: NAVC; 2007.*

26. Klein SC, Peterson ME. Canine hypoadrenocorticism: part II. *Can Vet J*. 2010;51:179-84.
27. Frank LA, Oliver JW. Comparison of serum cortisol concentrations in clinically normal dogs after the administration of freshly reconstituted versus reconstituted and stored frozen cosyntropin. *J Am Vet Med Assoc*. 1998;212:1569-71.
28. Boysen SR. Fluid and electrolyte therapy in endocrine disorders: diabetes mellitus and hypoadrenocorticism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2008;38:699-717.

Recebido em: 07/10/10

Aceito em: 21/12/11