



Hipoadrenocorticismo canino: revisão de literatura

[Canine hypoadrenocorticism: review article]

"Revisão/Review"

VCL Silva^{1(*)}, EF Cole², ER Lima², SEN Beloni³, MBMC Dias⁴, MSA Rêgo⁴

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária /UFRPE

² Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco.

³ Área de Clínica Médica de Pequenos Animais-Universidade Estadual de Londrina/PR.

⁴ Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco

Resumo

O Hipoadrenocorticismo ou doença de Addison é uma endocrinopatia incomum em cães e rara em gatos, resultante da produção deficiente de mineralocorticóide e/ou glicocorticóides. Pode ser classificada como primária ou clássica e secundária ou atípica. A forma primária caracteriza-se pela destruição do córtex da adrenal e é a causa mais comum da doença em cães, causada por um distúrbio auto-imune ou idiopático. A forma secundária caracteriza-se pela deficiência do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Os sinais clínicos são inespecíficos, destacando-se letargia, fraqueza, intolerância ao exercício, anorexia, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de peso. O diagnóstico é realizado com base no histórico, sinais clínicos e exames laboratoriais. O teste de estimulação pelo ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) é considerado teste de eleição para a confirmação do diagnóstico. O tratamento de escolha varia de acordo com o estado clínico do animal e a natureza da insuficiência.

Palavras-chave: Doença de Addison; insuficiência adrenocortical, animais de companhia, endocrinopatia.

Abstract

The hypoadrenocorticism or Addison's disease is an uncommon endocrine disorder in dogs and rare in cats, resulting from insufficient production of mineralocorticoids and/or glucocorticoids. Can be classified as primary or classical and secondary or atypical. The primary form is characterized by destruction of the adrenal cortex and is the most common cause of disease in dogs caused by an autoimmune disorder or idiopathic and secondary form is characterized by a deficiency of adrenocorticotrophic hormone (ACTH). The clinical signs are nonspecific including: lethargy, weakness, exercise intolerance, anorexia, vomiting, diarrhea, abdominal pain and weight loss. The diagnosis is made based on history, clinical signs and laboratory tests. The diagnosis is made based on history, clinical signs and laboratory tests. The test stimulation by ACTH (adrenocorticotrophic hormone) is considered the election test to confirm the diagnosis. The choice of treatment varies with the clinical status of the animal and the nature of failure.

Keywords: Addison's disease, adrenocortical insufficiency, pets, endocrinopathy.

Introdução

As glândulas adrenais e o eixo hipotalâmico-hipofisário constituem, em

conjunto com o sistema nervoso central, uma entidade funcional importante para a manutenção da homeostasia. As relações

(*) Autor para correspondência/Corresponding author – Rua: Joana Norberto Pessoa, 433, Casa Caiada, CEP: 53130-030, Olinda-PE. E-mail: vcls_vet@hotmail.com

Recebido em: 20 de maio de 2011

Aceito em: 15 de junho de 2011

anátomo-fisiológicas entre estes órgãos induzem à síntese e regulação de diversos hormônios esteróides, tais como o cortisol, a aldosterona e os hormônios sexuais (FELDMAN e NELSON, 2003).

A glândula adrenal é dividida em duas camadas, o córtex e a medula. No córtex são produzidos os mineralocorticóides (aldosterona), glicocorticóides (cortisol) e os andrógenos, e na medula, a epinefrina e norepinefrina. Estas duas camadas podem ser consideradas dois órgãos distintos embora unidos topograficamente, com funções e morfologia diferentes. O córtex tem origem na mesoderme e a medula tem origem na ectoderme. A glândula é revestida por uma cápsula conjuntiva e o seu estroma é representado por uma intensa rede de fibras reticulares que suportam as células glandulares endócrinas (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1999).

Localizam-se contra o teto do abdome, próximo à junção toracolombar e crâniomedialmente aos rins correspondentes. São geralmente alongadas, e com frequência são assimétricas e bem irregulares, sendo moldadas por vasos contíguos (DYCE et al., 1997).

A importância clínica das adrenais foi primeiramente apreciada por Thomas Addison, que descreveu resultados fatais em pacientes com destruição adrenal durante uma palestra no South London Medical Society em 1849. Os estudos publicados (Addison, 1855), foram expandidos por Brown-Séguard (1866) o qual demonstrou que a adrenalectomia bilateral era fatal em animais de laboratório (LARES, 2004).

O hipoadrenocorticismo ou síndrome de Addison é uma doença endócrina incomum em cães e rara em gatos, mas bastante importante para a espécie canina e com estimativas de incidência variando de 0,36% a 0,5% (FELDMAN e NELSON, 2003; REUSCH, 2004; SOREN e BOYSEN, 2008).

É resultante da produção adrenal deficiente dos mineralocorticóides e glicocorticóides. A doença ocorre quando 85

a 90% da glândula está comprometida (LATHAN et al., 2008). A destruição do córtex da adrenal caracteriza o hipoadrenocorticismo primário, causa mais comum em cães. A forma secundária, condição rara, caracteriza-se pela deficiência hipofisária do hormônio adrenocorticotrófico (FELDMAN e TYRELL, 1997; FELDMAN e NELSON, 2003; REUSCH, 2004; MEEKING, 2007). A forma clássica é caracterizada pela combinação da diminuição de glicocorticóides e mineralocorticóides, na forma atípica há apenas diminuição dos glicocorticóides (WENGER et al., 2010).

Objetivou-se no presente trabalho revisar os principais aspectos clínicos, diagnóstico, tratamento e prognóstico do hipoadrenocorticismo canino, bem como, chamar atenção dos médicos veterinários para a importância do reconhecimento das diferentes formas de apresentação clínica desta enfermidade nos cães.

Etiologia

A etiologia é variada e vários fatores podem ser responsáveis pela destruição do córtex da adrenal, tais como distúrbios auto-imunes e idiopáticos (LATHAN e TYLER, 2005a; MEEKING, 2007). Outras causas menos comuns de insuficiência adrenal primária são infecções fúngicas, neoplasias primárias ou metastáticas, amiloidoses, traumas, infartos e causas iatrogênicas (remoção cirúrgica, administração de drogas adrenocorticolíticas, como o mitotano ou trilostano no tratamento do hiperadrenocorticismo (FELDMAN e NELSON, 2003; GRECO, 2007). O mitotano provoca atrofia progressiva das zonas fasciculadas e glomerulosa que são os locais respectivos da síntese do cortisol e da aldosterona (FELDMAN e NELSON, 2003).

Neoplasias primárias resultando em hipoadrenocorticismo primário é um evento raro na literatura veterinária e apenas dois casos, em cães, foram relatados: um linfossarcoma (LABELLE e DE COCK, 2005) e uma neoplasia indiferenciada na adrenal (KOOK et al. 2009). Numa publicação recente foi relatado um caso de

hipoadrenocorticismo secundário a uma infecção bacteriana bilateral no córtex das adrenais de um cão da raça Rottweiler (KORTH et al. 2008).

A insuficiência adrenal secundária pode ser provocada por lesões hipotalâmicas, hipofisárias, deficiência idiopática de ACTH ou pela administração prolongada de corticosteróides, ou do acetato de megestrol (principalmente em felinos), com isso ocorre *feedback* negativo sobre o ACTH na adenohipófise e, conseqüentemente, há atrofia da adrenal (NELSON e COUTO, 2001; LATHAN e TYLER, 2005a).

Fisiopatologia

Na insuficiência adrenocortical primária, a ausência da secreção da aldosterona resulta em deficiência na conservação renal de sódio, cloreto e na excreção de potássio, gerando o desenvolvimento de hiponatremia, hipercalemia e hipocloremia. A incapacidade de reter sódio e o cloreto provoca redução do volume extracelular, evoluindo para o desenvolvimento progressivo de hipovolemia, hipotensão, redução do débito cardíaco, e da perfusão renal, com isso diminui a filtração glomerular e ocorre azotemia pré-renal, em decorrência do choque. A diminuição da troca de sódio também causa hipercalemia, resultando em fraqueza muscular generalizada, excitabilidade miocárdica reduzida e condução cardíaca retardada (FELDMAN e NELSON, 1984; REUSCH, 2004). Isso que pode provocar morte por causa das arritmias (fibrilação atrial ou assistolia eventual) causadas pelo excesso de potássio (ROSE e POST, 2001; GRECO, 2007). Quando ocorre a diminuição concomitante de glicocorticóides observam-se sinais de alterações no sistema gastrointestinal, no estado mental e redução de tolerância ao estresse (NELSON e COUTO, 2001; MEEKING, 2007).

Prevalência e incidência

Até poucos anos atrás era considerada uma doença rara, com uma

incidência de 36 casos por cada 100.000 cães (REUSCH, 2004). Atualmente, estes números sofreram alterações, uma vez que houve uma melhoria significativa nos meios auxiliares ao diagnóstico disponíveis em medicina veterinária e na cooperação dos proprietários dos animais, aumentando a necessidade e o interesse dos mesmos em chegar a diagnósticos definitivos (SANTANA, 2009).

É uma doença típica de cadelas jovens e de meia idade. Não existe predileção racial significativa, mas os Poodles, West Highlander Terrier, Labrador Retriever, Rottweiler, Dogue Alemão, e Cães D'Água Portugueses parecem ser as raças mais predispostas (NELSON e COUTO, 2001; MEEKING, 2007, MOONEY, 2007). Em uma pesquisa com 225 cães foi observado que os animais da raça Yorkshire Terrier e Lhasa Apso foram os que apresentaram menor predisposição (PETERSON et al., 1996).

O Hipoadrenocorticismo primário no cão pode surgir entre os dois meses e os 14 anos de idade. No entanto, é mais comum em animais de meia-idade (média quatro anos), sendo as fêmeas mais frequentemente afetadas (CHURCH, 2004; GRECO, 2007).

Características Clínicas

A deficiência do cortisol causa letargia, fraqueza e alterações como anorexia, vômito, diarreia, dor abdominal e perda de peso (PETERSON et al., 1996). Melian e Peterson (1996), em uma pesquisa com 42 cães, relataram tremores, poliúria e polidipsia.

No exame clínico, os achados mais comuns são vômito, diarreia, possivelmente com melena, depressão, fraqueza, hipotermia, desidratação e outros autores relataram como sinais clínicos menos freqüentes, bradicardia, pulso femoral fraco, edema e choque (FELDMAN e PETERSON, 1984; PETERSON et al., 1996; MELIAN e PETERSON, 1996; GRECO, 2007).

Os animais com deficiência em ambos os hormônios, aldosterona e cortisol, apresentam letargia/depressão, anorexia, má

condição corporal, fraqueza muscular, desidratação e história de doença gastrointestinal crônica e intermitente. Estes sintomas respondem inicialmente à terapêutica sintomática, mas com o decorrer do tempo, tornam-se cada vez mais frequentes e mais severos, podendo culminar numa crise aguda que põe em risco a vida do animal (MOONEY 2007).

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na anamnese, sinais clínicos, alterações laboratoriais e no teste de estimulação com o ACTH. O protocolo consiste na determinação cortisol plasmático previamente à administração intramuscular ou intravenosa de 0,25mg de ACTH sintético. Nos cães que forem submetidos ao teste com o ACTH gel, deve-se dosar o cortisol antes e duas horas após a injeção por via intramuscular na dose de 2,2UI/Kg. A concentração do cortisol plasmático de 2 μ /dL, ou menor, após a estimulação com ACTH, confirma o diagnóstico (LATHAN e TYLER, 2005b; GRECO, 2007).

Entretanto, casos de destruição incompleta do córtex da adrenal ou no hipoadrenocorticismo secundário, a concentração pode ser maior do que 2 μ /dL. Este teste não diferencia a insuficiência adrenal primária da secundária, para isso é necessário determinar a concentração do ACTH plasmático endógeno (FELDMAN e PETERSON, 1984; REUSCH, 2004; LATHAN e TYLER, 2005b).

Após o diagnóstico definitivo, a determinação da concentração de ACTH no plasma é muito útil para a diferenciação entre HpoAC primário e HpoAC secundário, particularmente em cães com concentrações de eletrólitos normais (PETERSON, 1996; FELDMAN e NELSON, 2003; GRECO, 2008).

A relação entre a concentração basal de cortisol e a concentração endógena de ACTH é um método adicional de diagnóstico do HpoAC primário, sendo o que o intervalo de referência em cães saudáveis é de 1,1 a 26 (GAYDOS e DECLUE, 2008). Javadi et al.

(2006) num estudo realizado recentemente, envolvendo 22 cães com HpoAC primário, obteve resultados entre esta relação de 0,03 a 0,17, sendo estes valores considerados inferiores aos de referência. A vantagem deste teste é que permite realizar o diagnóstico de HpoAC primário apenas com uma colheita de sangue. No entanto, uma vez que a concentração endógena de ACTH será baixa em cães com HpoAC secundário, não permite a diferenciação entre estes e animais saudáveis.

Os achados laboratoriais encontrados no hemograma incluem anemia normocítica normocrômica, eosinofilia e linfocitose absoluta (FELDMAN e FELDMAN, 1977; MELIAN e PETERSON, 1996; NELSON e FELDMAN, 2003; SOREN e BOYSEN, 2008).

Do mesmo modo, azotemia pré-renal, com aumento da uréia e creatinina sanguíneas e hiperfosfatemia ocorrem na maioria dos cães (MELIAN e PETERSON, 1996).

A densidade urinária pode estar menor do que 1030, mas não tão baixa quando comparada com animais com doença renal primária (FELDMAN e FELDMAN, 1977; FELDMAN e NELSON, 2003).

Hipoglicemia (FELDMAN e PETERSON, 1984; SOREN e BOYSEN, 2008), hipoalbuminemia (LANGLAIS-BURGESS et al., 1995) e hipercalcemia (PETERSON e FEINMAN, 1982) também podem estar presentes.

Acidose metabólica moderada (REUSCH, 2004) e as alterações eletrolíticas, onde se incluem hiponatremia, hipocloremia, hipercalcemia. A redução na relação sódio: potássio, que normalmente varia de 27:1 a 40:1, é um dos achados laboratoriais clássicos de hipoadrenocorticismo primário (PETERSON et al., 1996), porém não é patognomônico para disfunção adrenocortical (LATHAN e TYLER, 2005b; GRECO, 2007).

Na avaliação ultrassonográfica do abdome, autores relataram a visualização da redução significativa no comprimento e espessura das adrenais (HOERAUF e

REUSCH, 1999). Em contrapartida, Adler et al. (2007) avaliaram as glândulas adrenais de três cães com hipoadrenocorticismo e não encontraram alterações.

Foi realizada uma avaliação ultrassonográfica comparativa da glândula adrenal de 30 cães com hipoadrenocorticismo primário, 14 cães saudáveis e 10 cães com doenças mimetizando hipoadrenocorticismo. Observou-se que a espessura e comprimento das adrenais dos animais com insuficiência adrenal primária foram significativamente menores quando comparada com os outros dois grupos. As glândulas esquerdas foram significativamente menores do que as dos cães saudáveis. Como conclusão, verificou-se que os animais com a glândula adrenal esquerda com espessura menor do que 3,2 mm apresentavam forte sugestão de que estavam acometidos pela doença (WENGER et al. 2010).

Nos achados radiográficos torácicos e abdominais da pesquisa de Melian et al. (1999) observam-se microcardia, estreitamento da veia cava caudal, hipoperfusão dos campos pulmonares e diminuição hepática. No eletrocardiograma podem-se evidenciar alterações, devido à hipercalemia causada pela diminuição da excreção do potássio, ocorrendo depressão na condução cardíaca (FELDMAN e PETERSON, 1984).

Tratamento

A crise aguda de insuficiência adrenocortical é uma das poucas emergências endócrinas bem reconhecidas em medicina veterinária. No caso dos animais se apresentarem em choque hipovolêmico, é necessário repor o volume intravascular, normalizar a perfusão, já que esta é a causa mais frequente de morte nesta enfermidade. Devem-se corrigir as alterações eletrolíticas, a hipoglicemia e repor os níveis de corticosteróides circulantes (SCHAER, 2001, MEEKING, 2007).

A instituição da fluidoterapia intravenosa deve dar preferência à solução salina, NaCl a 0,9% na dose de 60 a 90mL/Kg, nas primeiras duas horas iniciais.

Ajustes na dose devem ser feitos para diminuição da velocidade de administração após a estabilização. Este procedimento melhora a condição do animal à medida que se restaura a perfusão renal e há correção da hiponatremia e hipocloremia (GROOTERS, 2000). Nos casos de suspeita de hipoglicemia é necessário adicionar na fluidoterapia, dextrose 50% para produzir uma solução a 5% (FELDMAN e NELSON, 2003).

A administração de corticóides é o passo seguinte na correção da hipovolemia e das alterações eletrolíticas que põem em risco a vida do animal (MEEKING, 2007). A administração intravenosa de glicocorticóide é muito importante na crise aguda do hipoadrenocorticismo e a dexametasona ou fosfato de dexametasona é o corticóide de eleição, pois não interfere no resultado do teste de estimulação com o ACTH, quando na dose de 0,3mg/Kg (REUSCH, 2004) a 1mg/Kg (LATHAN e TYLER, 2005b). Alguns trabalhos recomendam a administração do hemissucionato de hidrocortisona ou fosfato de hidrocortisona na dose de 2 a 4mg/Kg pela via intravenosa ou succionato de prednisona na dose de 4 a 20mg/Kg caso não seja possível realizar o teste de estimulação com o ACTH (NELSON e COUTO, 2001; FELDMAN e NELSON, 2003).

Passando o período crítico, as dosagens devem ser ajustadas e se for utilizada a dexametasona deve ser na dose de 0,55 a 0,1mg/Kg a cada 12 horas ou prednisona por via oral, 0,1 a 0,22mg/Kg diariamente (FELDMAN e NELSON, 2003).

Para o tratamento de manutenção deve ser iniciado após a estabilização do paciente e no caso do hipoadrenocorticismo primário há necessidade de suplementação com um mineralocorticóide para a manutenção do equilíbrio eletrolítico. Em qualquer dos casos de hipoadrenocorticismo, o paciente deve ser medicado ininterruptamente e monitorado periodicamente, principalmente, os eletrólitos séricos. O acetato de fludrocortisona está disponível no mercado nacional e tem principal atividade mineralocorticóide e

pouca, glicocorticóide, deve ser administrado por via oral na dose de 0,01 a 0,022 mg/kg/BID (KINTZER e NELSON, 1997; FELDMAN e NELSON, 2003; CHURCH, 2004; LATHAN e TYLER, 2005b; GRECO, 2007).

A dose deve ser ajustada gradualmente (0,05-0,1 mg/dia) até que se chegue a uma dose ideal para o animal (LATHAN e TYLER, 2005). A dose ideal será aquela na qual o ionograma do animal apresenta valores normais. As reavaliações devem ser realizadas semanalmente até a estabilização do paciente e, posteriormente duas a três vezes ao ano (SANTANA, 2009).

Outra opção terapêutica seria o pivalato de desoxicorticosterona (DOCP) que tem atividade quase exclusiva mineralocorticóide, é de longa ação, tem a praticidade de ser administrado a cada 25 dias por via intramuscular na dose de 2,2mg/Kg, porém tem o inconveniente de não estar disponível no Brasil (REUSCH, 2004).

As complicações descritas em animais com Hipoadrenocorticismo primário agudo são fundamentalmente a insuficiência renal aguda que resulta da isquemia renal prolongada devido à hipotensão, à hipovolemia e à função deficiente do miocárdio e, menos frequentemente, as alterações neurológicas (MEEKING, 2007).

Nos animais com anemia muito severa a transfusão deve ser indicada, em casos de hematoquezia ou melena, inibidores de H₂, sucralfato devem ser utilizados nestes animais com ulceração gástrica, porque com a queda de barreira do trato gastrointestinal e subsequente translocação bacteriana como seqüela destes processos, a antibioticoterapia de amplo espectro deve ser indicada nestas situações (BRADY e OTTO, 2001; BELLHORN e MANITIRE, 2004).

Prognóstico

Uma vez passada a crise aguda é excelente o prognóstico e com o tratamento médico adequado espera-se que o animal tenha qualidade de vida e possa ter uma vida normal (NELSON e COUTO, 2001; LATHAN E TYLER, 2005b).

Apesar do prognóstico favorável, os proprietários devem ser informados de que os se animais necessitam de medicação durante a vida inteira, sendo necessário que compreendam a importância de seguir o protocolo aconselhado pelo clínico, rigorosamente, sem interrupções, visto que, se houverem falhas, poderá desencadear nova crise aguda da doença. Paralelamente, é também muito importante informar os proprietários que são necessários controles médicos e laboratoriais periódicos de forma a proceder aos necessários ajustes da dose da medicação (LATHAN e TYLER, 2005b; SANTANA, 2009).

Considerações Finais

O hipoadrenocorticismo é conhecido na literatura como “o grande imitador” por causar sinais clínicos vagos e inespecíficos, principalmente em cadelas jovens ou de meia-idade (PODELL, 1990). Portanto, esta enfermidade deve ser incluída no diagnóstico diferencial de problemas que causem alterações principalmente nos sistemas gastrointestinal e renal, ou nos quadros de colapso agudo. Desta forma, quando diagnosticado precocemente e com a instituição de tratamento médico adequado é possível obter um excelente controle (LATHAN e TYLER, 2005b).

Referências

- ADLER, J. A.; DROBATZ, K. J.; HESS, R. S. Abnormalities of serum electrolyte concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.21, p.1168-1173, 2007.
- BELLHORN, T.; MANCITIRE, D.K. Bacterial translocation. **Compendium on Continuing Education for the Practicing veterinarian**, v.26, p.229-235, 2004.
- BRADY, C.A.; OTTO, C.M. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and multiple organ dysfunction. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 31, p. 1142-1162, 2001.
- CHURCH, D.B. Canine hypoadrenocorticism in C. Money & M. Peterson. **BSAVA manual of canine and feline endocrinology**, (2nd Ed.), Bainbridge: British Small Animal Veterinary Association, p. 172-179, 2004.

- DYCE, K.M.; SACK, W.O.; WENSING, C.J.G. As glândulas endócrinas. In: DYCE, K.M., SACK, W.O., WENSING, C. J. G. **Tratado de anatomia veterinária**. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, RJ, p.165, 1997.
- FELDMAN, B.F.; FELDMAN, E.C. Routine laboratory abnormalities in endocrine disease. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.7, n.3, p.443-464, 1977.
- FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. **Canine e feline endocrinology and reproduction**. 3 ed, Philadelphia: WB Saunders, p.394-435, 2003.
- FELDMAN, E.C.; PETERSON, M.E. Hypoadrenocorticism. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.14, n.4, p.751-766, 1984.
- GAYDOS, C.A.; DECLUE, A. Atualização sobre o hipoadrenocorticismo. **Veterinary Medicine**, v.5, p.30-43, 2008.
- GRECO, D.S. Hypoadrenocorticism in small animals. **Clinical Techniques Animal Practice**, v.22, n.1, p.32-5, 2007.
- HOERAUF, A.; REUSCH, C. Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in six dogs with hypoadrenocorticism. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.35, n.3, p.214-218, 1999.
- KINTZER, P.P.; PETERSON, M.E. Primary and secondary canine hypoadrenocorticism. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.27, n.2, p.349-357, 1997.
- KORTH, R; WENGER, M.; GREST, P.; GLAUS, T.; REUSCH, C. G. Hypoadrenokortizismus infolge einer bilateralen abszedierenden nebennierenrindenzündung bei einem Rottweiler. **Kleintier-Praxis**, v. 53, p.479-483, 2008.
- KOOK, P. H.; GREST, P.; LEO, C.; RAUTEKREINSEN, U.; REUSCH, C. E. (2009) Addison's disease in a dog with bilateral highly undifferentiated adrenal neoplasia. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, doi: 10.1111/j.1748-5827.2010.00916.x
- JAVADI, S.; GALAC, S.; BOER, P.; ROBBEN, J. H.; TESKE, E.; KOOISTRA, H. S. aldosterone-to-renin and cortisol-to-adrenocorticotrophic hormone ratios in healthy dogs and dogs with primary hypoadrenocorticism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, p.556-561, 2006.
- JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.343-350, 1999.
- LABELLE, P.; DE COCK, H.V. Metastatic tumors to the adrenal glands in domestic animals. **Veterinary Pathology**, v.42, p.52-58, 2005.
- LANGLAIS-BURGESS, L.; LUMSDEN, J. H.; MACKIN, A. Concurrent hypoadrenocorticism and hypoalbuminemia in dogs: a retrospective study. **Journal of the American Veterinary Medical Association** v.31, n.4, p.307-311, 1995.
- LARES, N. R. Corticosteroides sistêmicos y topicos. **Revista Científica Sociedade Equatoriana de Dermatología**, v. 2, n.1, 2004.
- LATHAN, P.; MOORE, G. E.; ZAMBON, S.; SCOTT-MONCRIEFF, J.C. Use of a Low-Dose ACTH Stimulation Test for Diagnosis of Hypoadrenocorticism in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.22, p.1070-1073, 2008.
- LATHAN, P.; TYLER, J. Canine hypoadrenocorticism: pathogenesis and clinical features. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, p. 110-120, 2005 (a).
- LATHAN, P.; TYLER, J. Canine hypoadrenocorticism: diagnosis and treatment. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, p. 121-132, 2005 (b).
- MEEKING, S. Treatment of acute adrenal insufficiency. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.22, n.1, P.36-39, 2007.
- MELIÁN, 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.
- MOONEY, C.T. Addison's disease (hypoadrenocorticism) in dogs. **European Journal of Companion Animals**, v.17, n.2, p.167-171, 2007.
- NELSON, R.W.; COUTO, C.G. Distúrbios da glândula adrenal. In: _____. (Ed.). **Medicina interna de pequenos animais**. 2ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap 53, p.610-633, 2001.
- PETERSON, M.E.; FEINMAN, J.M. Hypercalcemia associated with hypoadrenocorticism in sixteen dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.181, n.8, p.802-804, 1982.
- PETERSON, M.E.; KINTZER, P.P.; KASS, P.H. Pretreatment clinical and laboratory findings in dog with hypoadrenocorticism: 225 cases (1979-1993). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 208, n.1, p.85-91, 1996.
- PODELL, M. Canine hypoadrenocorticism: diagnostic dilemmas associated with "the greater

pretender”. **Probl Vet Med**, v.2, n.4, p.717-737, 1990.

REUSCH, C.E. Hipoadrenocorticismo. In: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v.2, cap.155, p.1569-1580, 2004.

ROSE, B.D.; POST, T. Hyperkalemia. IN: ROSE, D.B.; POST, T, editors. **Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders**. 5th edition. New York: McGraw Hill, p. 888–930, 2001.

SANTANA, A.P.A. Hipoadrenocorticismo primário no cão: Estudo retrospectivo de 10 casos clínicos. 2009. 74f. **Dissertação** (Mestrado

Integrado em Medicina Veterinária)- Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2009.

SOREN, R.; BOYSEN, D.V.M. Fluid and Electrolyte Therapy in Endocrine Disorders: Diabetes Mellitus and Hypoadrenocorticism. **Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice**, v. 38, p.699–717, 2008.

WENGER, M.; MUELLER, C.; KOOK, P. H.; REUSCH, C.E. Ultrasonographic evaluation of adrenal glands in dogs with primary hypoadrenocorticism or mimicking diseases. **Veterinary Record**, v167, p.207-210, 2010, doi: 10.1136/vr.c4235.