



Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

Hipoadrenocorticism e crise adrenal

Carmen Correia Medina da Silva

Orientador(es) | Maria Teresa Oliveira

Mário Jorge de Araújo Cruz de Oliveira

Évora 2023



Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

Hipoadrenocorticismismo e crise adrenal

Carmen Correia Medina da Silva

Orientador(es) | Maria Teresa Oliveira

Mário Jorge de Araújo Cruz de Oliveira

Évora 2023



O relatório de estágio foi objeto de apreciação e discussão pública pelo seguinte júri nomeado pelo Diretor da Escola de Ciências e Tecnologia:

Presidente | Rita Payan-Carreira (Universidade de Évora)

Vogais | Maria Teresa Oliveira (Universidade de Évora) (Orientador)
Maria Teresa da Costa Mendes Vítor Villa de Brito (Universidade de Lisboa -
Faculdade de Medicina Veterinária) (Arguente)

Agradecimentos

Em primeiro lugar à minha mãe 'coragem', Maria do Carmo; guerreira de uma vida, sem a qual a conclusão desta etapa não seria de todo possível.

Ao João Imaginário, que apesar de ser imaginário de nome é bem real para mim.

À "Izzy", à 'Maria' Marília e à Ana Abraúl; obrigada por tudo.

Aos animais que já fizeram e que fazem parte da minha vida e da minha família.

À Dr.^a Teresa Oliveira pela ajuda nesta etapa.

A toda a equipa do Centro Hospitalar Veterinário de Gondomar (CHVG), por me acolherem tão bem e por me proporcionarem uma ótima experiência de estágio curricular.

Resumo

O presente relatório foi realizado no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade de Évora efetuado no Centro Hospitalar Veterinário de Gondomar. O relatório encontra-se dividido em duas partes. Na primeira parte será abordada, de forma sucinta, a casuística acompanhada durante o estágio da autora. A segunda parte compreende uma monografia sobre o tema “Hipopadrenocorticismo e Crise Adrenal” complementado com um caso clínico acompanhado pela autora.

O hipoadrenocorticismo é uma endocrinopatia pouco frequente em cães e ainda menos frequente em gatos. Esta doença hormonal deve-se à incapacidade das glândulas adrenais de produzir hormonas essenciais à vida. Requer terapêutica crónica e pode originar situações de crise, que necessitam de uma abordagem terapêutica imediata e urgente, associadas a alta mortalidade.

Palavras-chave: Hipoadrenocorticismo; Doença de Addison; Crise Addisoniana; Cão; Gato.

Hypoadrenocorticism and Adrenal Crisis

Abstract

The current report was carried out under the scope of the curricular internship of the Master's Degree in Veterinary Medicine at the University of Évora carried out at the Centro Hospitalar Veterinário de Gondomar. This report is divided into two parts. In the first part it will be briefly addressed the case studies followed during the author's internship. The second part comprises a monography about “Hypoadrenocorticism and Adrenal Crisis” complemented with one clinical case report followed by the author.

Hypoadrenocorticism is an infrequent endocrinopathy in dogs and even less frequent in cats. This hormonal disease is due to the inability of the adrenal glands to produce hormones essential to life. It requires chronic therapy and can lead to crisis situation, which require an immediate and urgent therapeutic approach, associated with high mortality.

Keywords: Hypoadrenocorticism; Addison's Disease; Addisonian Crisis; Dog; Cat.

Índice de Conteúdos

Agradecimentos	1
Resumo	I
Abstract	I
Índice de Gráficos	V
Índice de Tabelas	V
Índice de Figuras	VI
Lista de Siglas e Abreviaturas	VII
Introdução	1
I. Relatório de Casuística	2
1. Caracterização do Local de Estágio e Equipa Clínica	2
2. Descrição da Casuística	2
2.1. Distribuição por Espécie Animal.....	3
2.2. Distribuição por Área Clínica.....	3
2.2.1. Medicina Preventiva.....	3
2.2.1.1. Vacinação	4
2.2.2. Clínica Médica	5
2.2.2.1. Cardiologia.....	6
2.2.2.2. Dermatologia e Alergologia	8
2.2.2.3. Endocrinologia	9
2.2.2.4. Gastroenterologia e Glândulas Anexas.....	10
2.2.2.5. Hematologia e Imunologia.....	12
2.2.2.6. Infeciologia e Parasitologia.....	14
2.2.2.7. Nefrologia e Urologia	15
2.2.2.8. Neurologia	17
2.2.2.9. Odontostomatologia.....	19
2.2.2.10. Oftalmologia.....	20
2.2.2.11. Oncologia.....	22
2.2.2.12. Ortopedia	25
2.2.2.13. Otorrinolaringologia	27
2.2.2.14. Pneumologia.....	29
2.2.2.15. Teriogenologia e Neonatologia.....	32
2.2.2.16. Toxicologia.....	33
2.2.2.17. Traumatologia e Urgências	36
2.2.3. Clínica Cirúrgica.....	38
2.2.3.1. Cirurgia de Tecidos Moles.....	38
2.2.3.2. Cirurgia da Pele e Anexos.....	39
2.2.3.3. Cirurgia Odontológica	39

2.2.3.4. Cirurgia Oftalmológica	39
2.2.3.5. Cirurgia Ortopédica.....	40
2.2.3.6. Outros Procedimentos Cirúrgicos.....	41
2.2.4. Procedimentos Médicos.....	41
2.2.5. Meios Complementares de Diagnóstico.....	41
II. Monografia: Hipoadrenocorticismo e Crise Adrenal.....	43
1. Introdução	43
2. Eixo Hipotálamo-Hipófise	43
2.1. Hipotálamo	43
2.2. Hipófise.....	44
2.2.1. Adenohipófise	45
2.2.2. Neurohipófise	45
2.3. Sistema Venoso Portal Hipotalâmico-Hipofisário.....	46
3. Glândulas Adrenais	46
3.1. Medula Adrenal	47
3.2. Córtex Adrenal.....	48
4. Corticosteroides	49
4.1. Biossíntese e Transporte	49
4.2. Interação Hormona-Célula Alvo e Metabolismo.....	51
4.3. Glucocorticoides	51
4.3.1. Eixo Hipotalâmico-Hipofisário-Adrenal	51
4.3.2. Biossíntese e Transporte: especificidades	52
4.3.3. Interação Hormona-Célula Alvo e Metabolismo: especificidades	53
4.3.4. Efeitos dos Glucocorticoides.....	53
4.4. Mineralocorticoides	54
4.4.1. Regulação da Secreção.....	54
4.4.2. Biossíntese e Transporte: especificidades	55
4.4.3. Interação Hormona-Célula Alvo e Metabolismo: especificidades	55
4.4.4. Efeitos dos Mineralocorticoides	56
5. Hipoadrenocorticismo: Definição, Etiopatogenia e Prevalência.....	56
5.1. Hipoadrenocorticismo Primário (hiponatrémico/hipercaliémico).....	56
5.1.1. Hipoadrenocorticismo Atípico (eunatrémico/eucaliémico).....	59
5.2. Hipoadrenocorticismo Secundário	60
5.3. Hipoaldosteronismo Isolado (hiponatrémico/hipercaliémico).....	62
6. Défice em Glucocorticoides	62
7. Défice em Mineralocorticoides.....	63
8. Diagnóstico e Exames Complementares de Diagnóstico	63
8.1. História e Sinais Clínicos.....	63

8.2. Exame Físico.....	65
8.3. Análises Clínicas Laboratoriais	66
8.3.1. Hemograma	66
8.3.2. Bioquímicas.....	67
8.3.3. Ionograma e Equilíbrio Ácido-Base	67
8.3.4. Urinálise: Densidade Urinária	69
8.4. Exames Imagiológicos	69
8.4.1. Radiologia	69
8.4.2. Ecografia	70
8.5. Eletrocardiografia	71
8.6. Análises Endócrinas da Função Adrenocortical.....	72
8.6.1. Concentração Basal de Cortisol	72
8.6.2. Teste de Estimulação com ACTH.....	73
8.6.3. Concentração de ACTH Endógena	74
8.6.4. Rácio Cortisol:ACTH.....	74
8.6.5. Concentração Basal de Aldosterona	75
8.6.6. Rácio Aldosterona:Renina	75
8.6.7. Rácio Cortisol:Creatinina Urinário.....	76
8.6.8. Concentração de Sódio Urinário.....	76
8.7. <i>Software</i> de Diagnóstico: Modelo de Regressão Logística e Modelo de Aprendizagem Automática	76
9. Tratamento e Monitorização	77
9.1. Tratamento Agudo: Crise Adrenal.....	77
9.1.1. Fluidoterapia e Correção da Hiponatremia	77
9.1.2. Correção da Hipercaleiemia	78
9.1.3. Correção da Acidose Metabólica	79
9.1.4. Suplementação com Glucocorticoides.....	79
9.1.5. Suplementação com Mineralocorticoides	80
9.1.6. Outras Terapêuticas de Suporte.....	80
9.2. Tratamento Crónico (Manutenção) e Monitorização.....	80
9.2.1. Suplementação com Glucocorticoides.....	81
9.2.2. Suplementação com Mineralocorticoides	81
9.2.3. Gestão Durante Eventos de <i>Stress</i>	83
9.3. Cuidados Terapêuticos no HoAc Iatrogénico.....	84
9.3.1. HoAc Primário Iatrogénico	84
9.3.2. HoAc Secundário Iatrogénico	84
10. Complicações	84
11. Diagnósticos Diferenciais	85
12. Prognóstico.....	86

13. Caso Clínico	86
13.1. Identificação do Doente.....	86
13.2. Apresentação Inicial e Internamento.....	87
13.3. Apresentação Seguinte e Novo Internamento	88
13.4. Consultas de Acompanhamento e Reavaliações	92
13.5. Discussão do Caso Clínico	93
Conclusão	100
Bibliografia.....	101

Índice de Gráficos

Gráfico 1: Distribuição da casuística por espécie animal (n=977), expressa em Fr (%)	3
---	----------

Índice de Tabelas

Tabela 1: Distribuição da casuística por área clínica, expressa em Fip, Fi e Fr (%)	3
Tabela 2: Distribuição da casuística na área de Medicina Preventiva, expressa em Fip, Fi e Fr (%).....	4
Tabela 3: Distribuição da casuística na área da Clínica Médica, expressa em Fip, Fi e Fr (%) ..	6
Tabela 4: Distribuição da casuística na especialidade médica de Cardiologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%).....	6
Tabela 5: Distribuição da casuística na especialidade médica de Dermatologia e Alergologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%).....	8
Tabela 6: Distribuição da casuística na especialidade médica de Endocrinologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%).....	10
Tabela 7: Distribuição da casuística na especialidade médica de Gastroenterologia e Glândulas Anexas, expressa em Fip, Fi e Fr (%).....	10
Tabela 8: Distribuição da casuística na especialidade médica de Hematologia e Imunologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%).....	13
Tabela 9: Distribuição da casuística na especialidade médica de Infeciologia e Parasitologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%).....	14
Tabela 10: Distribuição da casuística na especialidade médica de Nefrologia e Urologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%).....	15
Tabela 11: Distribuição da casuística na especialidade médica de Neurologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%).....	17
Tabela 12: Distribuição da casuística na especialidade médica de Odontoestomatologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%).....	19
Tabela 13: Distribuição da casuística na especialidade médica de Oftalmologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%).....	21
Tabela 14: Distribuição da casuística na especialidade médica de Oncologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%).....	22
Tabela 15: Distribuição da casuística na especialidade médica de Ortopedia, expressa em Fip, Fi e Fr (%).....	25
Tabela 16: Distribuição da casuística na especialidade médica de Otorrinolaringologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%).....	27
Tabela 17: Distribuição da casuística na especialidade médica de Pneumologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%).....	29

Tabela 18: Distribuição da casuística na especialidade médica de Teriogenologia e Neonatologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%)	32
Tabela 19: Distribuição da casuística na especialidade médica de Toxicologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%).....	34
Tabela 20: Distribuição da casuística na especialidade médica de Traumatologia e Urgências, expressa em Fip, Fi e Fr (%)	36
Tabela 21: Distribuição da casuística na área da Clínica Cirúrgica, expressa em Fip, Fi e Fr (%)	38
Tabela 22: Distribuição da casuística na área cirúrgica de Cirurgia de Tecidos Moles, expressa em Fip, Fi e Fr (%)	38
Tabela 23: Distribuição da casuística na área cirúrgica de Cirurgia da Pele e Anexos, expressa em Fip, Fi e Fr (%)	39
Tabela 24: Distribuição da casuística na área cirúrgica de Cirurgia Odontológica, expressa em Fip, Fi e Fr (%).....	39
Tabela 25: Distribuição da casuística na área cirúrgica de Cirurgia Oftalmológica, expressa em Fip, Fi e Fr (%).....	40
Tabela 26: Distribuição da casuística na área cirúrgica de Cirurgia Ortopédica, expressa em Fip, Fi e Fr (%).....	40
Tabela 27: Distribuição da casuística na área de Outros Procedimentos Cirúrgicos, expressa em Fip, Fi e Fr (%)	41
Tabela 28: Distribuição da casuística nos Procedimentos Médicos, expressa em Fip, Fi e Fr (%).....	41
Tabela 29: Distribuição da casuística dos Meios Complementares de Diagnóstico, expressa em Fi e Fr (%).....	42
Tabela 30: Potência relativa glucocorticoide e mineralocorticoide de vários esteroides naturais e sintéticos.....	50
Tabela 31: Alterações mais comuns em doentes caninos e felinos com HoAc	64
Tabela 32: Doses a administrar de DOCP ao dia 25 consoante o rácio Na ⁺ :K ⁺ ao dia 10	82
Tabela 33: Análises clínicas laboratoriais (bioquímicas, hemograma e urianálise tipo I) realizadas ao doente Toby no dia 20/11/2021	89
Tabela 34: Análises clínicas laboratoriais (ionograma, bioquímicas e urianálise) realizadas ao doente Toby no dia 22/11/2021.....	90
Tabela 35: Análises clínicas laboratoriais (teste de estimulação com ACTH e ionograma) realizadas ao doente Toby no dia 22/11/2021	91
Tabela 36: Análises clínicas laboratoriais (bioquímicas e ionograma) realizadas ao doente Toby no dia 10/12/202.....	92
Tabela 37: Ionogramas realizados ao doente Toby nos dias 26/12/2021, 23/01/2022, 25/02/2022 e 25/03/2022	93

Índice de Figuras

Figura 1: Ecocardiografia transtorácica de uma doente felina diagnosticada com <i>cor triatriatum sinister</i> (CTS) acompanhada pela autora no CHVG	7
Figura 2: Mucosa oral icterica de uma doente felina diagnosticada com lipidose hepática no CHVG	11
Figura 3: Doente felina com descarga ocular purulenta diagnosticada com conjuntivite no CHVG	21
Figura 4: Doente felino diagnosticado com simbléfaro no CHVG.....	22
Figura 5: Radiografia cervical e torácica de um cão acompanhado pela autora com diagnóstico de colapso traqueal no CHVG.....	31
Figura 6: Hiperplasia com prolapso vaginal tipo II numa doente canina no CHVG	33

Figura 7: Doente canino com intoxicação por rodenticidas anticoagulantes a receber transfusão sanguínea no CHVG	35
Figura 8: Imagem ilustrativa representando a Hipófise e a sua associação ao Hipotálamo	45
Figura 9: Diagrama da conexão vascular hipotalâmica-adenohipofisária e da conexão neuronal hipotalâmica-neurohipofisária (A); Neurónios secretores hipotalâmicos (B)	46
Figura 10: Topografia das glândulas adrenais de uma cadela	47
Figura 11: Diagrama representativo da glândula adrenal	48
Figura 12: Vias envolvidas na produção das principais hormonas esteroides	49
Figura 13: Imagem ilustrativa da interação de uma hormona esteroide com a sua célula alvo desde a sua entrada até à produção da resposta biológica	51
Figura 14: Representação do Eixo Hipotalâmico-Hipofisário-Adrenal (HHA)	52
Figura 15: Representação do eixo HHA em: animais saudáveis (A); com HoAc primário (B); com HoAc secundário espontâneo (C) e com HoAc secundário iatrogénico (D)	57
Figura 16: Alterações radiográficas observadas em cães com HoAc: A - microcardia e diâmetro reduzido da vasculatura; B - megaesófago/dilatação esofágica difusa	69
Figura 17: Imagens ecográficas de: A – glândula adrenal esquerda com largura diminuída (2,5 mm) num cão com HoAc; B – glândula adrenal esquerda com aparência típica bilobada num cão saudável	70
Figura 18: ECG de um cão com HoAc e hipercaliémia (9,2 mEq/L) onde é possível averiguar: ausência intermitente da onda P, amplitude diminuída do complexo QRS e onda T estreita e pontiaguda	72
Figura 19: Resposta e interpretação do teste de estimulação com ACTH demonstrando resposta normal (verde ●), no limite (amarelo ■) e hipoadrenal (vermelho ▲)	73
Figura 20: Ecografia abdominal realizada no CHVG ao doente Toby no dia 14/11/2021. A - reatividade peritoneal; B - adrenal esquerda (espessura de 4,6 mm); C - adrenal direita (espessura de 5,6 mm)	88

Lista de Siglas e Abreviaturas

Ac – anticorpo	CHVG – Centro Hospitalar Veterinário de Gondomar
ACTH – hormona adrenocorticotrópica ou corticotrofina	CID – coagulação intravascular disseminada
ADH – hormona antidiurética ou vasopressina	Cl⁻ – ião cloro
AE – átrio esquerdo	CRH – hormona libertadora de corticotrofina
Ag – antigénio	CTS – <i>Cor triatriatum sinister</i>
AHI – anemia hemolítica imunomediada	DM – diabetes <i>mellitus</i>
AINE's – anti-inflamatórios não esteroides	DOCP – pivalato de desoxicorticosterona
ALP – fosfatase alcalina	DRC – doença renal crónica
ALT – alanina aminotransferase	DU – densidade urinária
AST – aspartato aminotransferase	E. coli – <i>Escherichia coli</i>
AT – angiotensina	ECG – eletrocardiograma
C. felis – <i>Chlamydomphila felis</i>	FC – frequência cardíaca
CBG – globulina de ligação a corticosteroides	FeLV – vírus da leucemia felina

FHV-1 – herpesvírus felino tipo 1
Fi – frequência absoluta
Fip – frequência absoluta referente a cada espécie animal
FIV – vírus da imunodeficiência felina
FPV – parvovírus felino
FR – frequência respiratória
Fr (%) – frequência relativa, expressa em porcentagem
H⁺ – íão hidrogénio
HHA – eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal
HoAc – hipoadrenocorticismo
IM – intramuscular
ITU – infecção do trato urinário inferior
IV – intravenoso
K⁺ – íão potássio
LED – Lúpus eritematoso discoide
n – número total de casos
Na⁺ – íão sódio
PCR – reação em cadeia da polimerase
PD – polidipsia
PO – *per os*
PU – poliúria
QCS – queratoconjuntivite seca
RNA_m – ácido ribonucleico mensageiro
SC – subcutâneo
SNC – sistema nervoso central
TFG – taxa de filtração glomerular
TM – taxa de manutenção
TP – tempo de protrombina
TRC – tempo de repleção capilar
TSA – teste de sensibilidade aos antimicrobianos
TSH – hormona estimulante da tiroide
VGG – *Vaccination Guidelines Group*

WSAVA – *World Small Animal Veterinary Association*

ZF – zona fasciculata

ZG – zona glomerulosa

ZR – zona reticular

Introdução

O presente relatório tem como objetivo descrever as atividades desenvolvidas durante o estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade de Évora, na área de Clínica e Cirurgia de Animais de Companhia.

O estágio foi realizado no Centro Hospitalar Veterinário de Gondomar (CHVG), localizado em Gondomar, durante um período de tempo de 6 meses, com início a 1 de outubro de 2021 e fim a 1 de abril de 2022.

A realização deste estágio proporcionou à autora consolidar e adquirir conhecimentos nas mais variadas atividades e áreas médico-veterinárias, desde o acompanhamento de consultas e cirurgias a cuidados de internamento.

Este relatório é constituído por duas partes: relatório de casuística e monografia. A primeira parte consiste numa análise estatística da casuística acompanhada pela autora durante todo o estágio, essencialmente dividida pelas respetivas áreas clínicas médicas e cirúrgicas, seguida de uma breve revisão alusiva à afeção mais relatada ou de maior interesse para a autora dentro de cada especialidade médica, e ainda de procedimentos médicos e meios complementares de diagnóstico. A segunda parte é composta por uma monografia, consistindo esta numa revisão bibliográfica, sobre o tema “Hipoadrenocorticism e Crise Adrenal”, seguida pela descrição e discussão de um caso clínico acompanhado durante o estágio referente ao mesmo tema.

I. Relatório de Casuística

1. Caracterização do Local de Estágio e Equipa Clínica

O Centro Hospitalar Veterinário de Gondomar (CHVG) disponibiliza os seus serviços médico-veterinários em permanência 24 horas por dia, todos os dias do ano. A equipa clínica é essencialmente constituída por dez médicos veterinários, seis enfermeiros veterinários e quatro auxiliares. Assiduamente dirigem-se ao CHVG médicos veterinários externos para a realização de consultas de especialidade médica, nomeadamente, de cardiologia e oftalmologia.

A estagiária teve a oportunidade de participar ativamente na rotina deste hospital através de turnos rotativos, sendo distribuídos por horários das nove às 16h00, das nove às 20h00, das 16h00 às 22h00 e, ocasionalmente, das 22h00 às nove, colaborando assim nas diversas atividades realizadas durante o horário de funcionamento.

O CHVG é composto por dois pisos. No piso zero encontra-se a receção, que pode ser acedida por meio de duas entradas: uma entrada reservada à espécie canina e outra à espécie felina; a sala de espera destinada a cães; dois consultórios para o atendimento de cães; a farmácia; o laboratório; zona de esterilização de material e onde se encontram os equipamentos para a realização de cirurgias; um internamento geral amplo, destinado principalmente a cães, ocasionalmente a outros animais em situação de urgência que necessitem de uma monitorização constante e a animais em recobro pós-cirúrgico, uma zona para tratamentos e cuidados intensivos e outra para banhos; uma sala de cirurgia; a sala de radiologia e ecografia; o internamento para afeções infetocontagiosas; uma zona de arrumos e por fim uma sala de lavandaria. No piso um situa-se outra sala de espera destinada a gatos; dois consultórios para o atendimento de gatos; um internamento exclusivamente para a espécie felina; uma sala para arrumos; um escritório; uma sala de reuniões e formações; uma sala de convívio e de refeições e os vestiários.

2. Descrição da Casuística

De forma a analisar a casuística observada durante o estágio da autora será realizada uma análise descritiva e estatística da mesma, dividindo esta primeira parte do relatório em cinco áreas clínicas: medicina preventiva, clínica médica, clínica cirúrgica, procedimentos médicos e meios complementares de diagnóstico. Cada área será ainda subdividida pela respetiva especialidade médica. Os dados serão analisados e apresentados em tabelas ou gráficos através de: frequência absoluta (Fi), frequência absoluta referente a cada espécie animal identificada (Fip), frequência relativa expressa em percentagem [Fr (%)] e o número total de casos (n), exceto na última tabela dos meios complementares de diagnóstico onde serão apenas apresentados a Fi, a Fr (%) e o n. Relativamente aos procedimentos médicos e aos meios complementares de diagnóstico irão ser contabilizados aqueles realizados ou assistidos pela autora.

Relativamente ao número de casos apresentados é de salientar que estes não correspondem ao número de doentes acompanhados, pois o mesmo animal pode apresentar

afeções concomitantes ou ser submetido a vários procedimentos ou cirurgias, pelo que um mesmo animal pode ter sido contabilizado mais que uma vez em diferentes afeções ou áreas clínicas.

2.1. Distribuição por Espécie Animal

Durante o período de estágio foram acompanhados animais da espécie canina e felina, num total de 977 casos. Através da observação do Gráfico 1, demonstrativo da distribuição da casuística por espécie animal, é possível aferir que a espécie mais acompanhada foi a canina com uma Fr (%) de 52% (n=510), seguida da espécie felina com Fr (%) de 48% (n=467).

Como referido anteriormente, o Gráfico 1 não corresponde ao número de doentes acompanhados, mas sim ao número de casos.

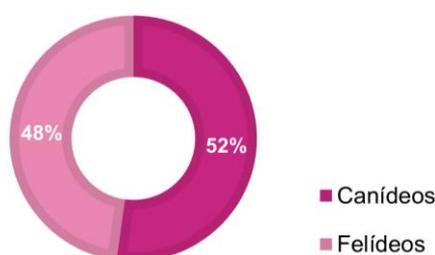


Gráfico 1: Distribuição da casuística por espécie animal (n=977), expressa em Fr (%)

2.2. Distribuição por Área Clínica

No que diz respeito à distribuição dos casos por área clínica pode-se observar, através da Tabela 1, que a área com maior expressão é a de clínica médica com uma Fr (%) de 71,44% (n=698), seguida da clínica cirúrgica com Fr (%) de 15,76%, da medicina preventiva com Fr (%) de 7,37% e por fim dos procedimentos médicos com Fr (%) de 5,42%. Pela observação deste elemento podemos ainda concluir que a espécie canina se destacou nas áreas da clínica médica e clínica cirúrgica; já a espécie felina destacou-se nas áreas da medicina preventiva e nos procedimentos médicos.

Tabela 1: Distribuição da casuística por área clínica, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Área Clínica	Fip		Fi	Fr (%)
	Cães	Gatos		
Medicina Preventiva	34	38	72	7,37%
Clínica Médica	374	324	698	71,44%
Clínica Cirúrgica	87	67	154	15,76%
Procedimentos Médicos	15	38	53	5,42%
TOTAL	510	467	977	100,00%

2.2.1. Medicina Preventiva

Na área da Medicina Preventiva serão contabilizados os atos de vacinação, identificação eletrónica através da colocação de um *transponder* e desparasitação, estando incluídos nesta última os atos de desparasitação interna e externa. Apesar de apenas terem sido contabilizados estes atos médico-veterinários, a área da Medicina Preventiva é muito mais abrangente e tem

como objetivo principal a prevenção, como o próprio nome indica, incluindo ainda outros serviços tais como: emissão do boletim sanitário de cães e gatos, emissão de passaportes, emissão de Documento de Identificação do Animal de Companhia (DIAC), aconselhamento nutricional, aconselhamento comportamental, aconselhamento reprodutivo, consultas de rotina, consultas de acompanhamento, consultas de aconselhamento pediátrico e consultas mais periódicas de rotina em animais geriátricos.

Através da Tabela 2, pode-se observar que o ato mais realizado foi o de vacinação com Fr (%) de 52,78% com destaque da espécie canina com Fip de 21 casos, seguida da identificação eletrónica com Fr (%) 31,94% onde se destaca a espécie felina com Fip de 14 casos e por fim a desparasitação com Fr (%) 15,28% realizada em maior número da espécie felina com Fip de sete casos.

Tabela 2: Distribuição da casuística na área de Medicina Preventiva, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Medicina Preventiva	Fip		Fi	Fr (%)
	Cães	Gatos		
Desparasitação	4	7	11	15,28%
Identificação eletrónica	9	14	23	31,94%
Vacinação	21	17	38	52,78%
TOTAL	34	38	72	100,00%

2.2.1.1. Vacinação

De acordo com o *Vaccination Guidelines Group (VGG)* da *World Small Animal Veterinary Association (WSAVA)* existem essencialmente duas variedades de vacinas: vacinas infecciosas e não infecciosas. As vacinas infecciosas são as vacinas vivas e vivas atenuadas, onde a imunidade é induzida por uma infeção de baixo nível replicando-se no animal sem originar a doença ou sinais clínicos, produzindo uma resposta imunitária mais eficaz. As vacinas não infecciosas são as vacinas mortas ou inativadas que não são capazes de infetar o animal, replicar-se nem induzir a doença ou sinais clínicos, requerendo várias doses para que o animal fique protegido, independentemente da sua idade, podendo não induzir uma resposta imunitária tão eficaz.¹

Quanto à classificação, estas vacinas podem ser classificadas em vacinas essenciais ou recomendadas e vacinas não essenciais ou opcionais. As vacinas essenciais são aquelas que todos os animais da espécie canina e felina deveriam receber, independentemente de qualquer outro fator, protegendo o animal de doenças que têm distribuição a nível mundial. As vacinas não essenciais são as que devem ser administradas tendo em conta o ambiente, a localização geográfica e o estilo de vida de cada animal em particular de modo a não adquirir determinadas doenças.¹

Na espécie canina as vacinas consideradas essenciais são as que induzem imunidade contra o vírus da esgana (CDV), o adenovírus canino tipo um e dois (CAV-1 e CAV-2), várias serovariedades de leptospirose e contra as variantes do parvovírus canino tipo dois (CPV-2); as não essenciais são as que conferem imunidade contra a laringotraqueíte infecciosa canina, que

tem como agentes o vírus da parainfluenza canino (CPIV) e a *Bordetella bronchiseptica*, a da babesiose e a da leishmaniose.¹

Já na espécie felina as consideradas essenciais são a do parvovírus felino (FPV), do calicivírus felino (FCV), do herpesvírus-1 felino (FHV-1) e contra a bactéria *Chlamydomphila felis* (*C. felis*); a não essencial produz imunidade contra o vírus da leucemia felina (FeLV).¹

Em Portugal existe ainda outra vacina que não só é considerada essencial como é um ato de profilaxia médica declarada obrigatória pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV): a vacina contra o vírus da raiva, assegurando assim que o país mantém o seu estatuto de indemnidade. Esta é obrigatória para cães a partir dos três meses de idade, mas no casos dos gatos pode ser apenas realizada a título voluntário ou requerida em certos países caso o animal vá viajar. É importante realçar que a vacina da raiva só pode ser administrada em animais previamente identificados eletronicamente e registados no Sistema de Informação de Animais de Companhia (SIAC).¹⁻⁴

No CHVG o protocolo vacinal seguido para cães vai ao encontro das diretrizes apresentadas pelo VGG da WSAVA. Relativamente às vacinas essenciais estas são polivalentes, sendo os cachorros vacinados pela primeira vez às seis semanas de idade com reforços vacinais a cada três a quatro semanas até completarem 16 ou mais semanas de vida, sendo a revacinação anual ou trianual. Ainda dentro das vacinas essenciais, a vacinação obrigatória para o vírus da raiva pode ser efetuada a partir dos três meses de idade e a revacinação é anual ou trianual. A vacinação com vacinas não essenciais, sendo estas monovalentes, pode ser feita a partir das quatro semanas de idade para o vírus da parainfluenza e a partir dos seis meses para a leishmaniose, com a revacinação anual ou trianual.

O protocolo vacinal para gatos também é concordante com as mesmas diretrizes internacionais. Nas vacinas essenciais, que são polivalentes, os gatinhos são vacinados pela primeira vez às oito semanas de idade com reforços vacinais a cada três a quatro semanas até completarem 16 ou mais semanas de vida, sendo a revacinação anual ou trianual. A vacinação com a vacina não essencial, referente ao FeLV, pode ser feita a partir das oito semanas de idade com a revacinação anual ou trianual.

2.2.2. Clínica Médica

A área da clínica médica vai estar subdividida pelas respetivas especialidades médicas.

Examinando a Tabela 3 verifica-se que a especialidade com o maior número de casos foi a gastroenterologia e glândulas anexas com Fr (%) de 14,47% (n=101), seguida da nefrologia e urologia com Fr (%) de 11,89% (n=83) e da dermatologia e alergologia com Fr (%) de 9,74% (n=68); a com menor número de casos registados foi a de hematologia e imunologia com Fr (%) de 0,57% (n=4), seguida da toxicologia com Fr (%) 1,43% (n=10) e da odontoestomatologia com Fr (%) de 2,29% (n=16). A espécie canina foi a que mais se destacou na maioria das especialidades, exceto nas especialidades de endocrinologia, hematologia e imunologia,

infeciologia e parasitologia, nefrologia e urologia, pneumologia e traumatologia e urgências, onde a espécie felina teve maior expressão.

Tabela 3: Distribuição da casuística na área da Clínica Médica, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Clínica Médica	Fip		Fi	Fr (%)
	Cães	Gatos		
Cardiologia	22	15	37	5,30%
Dermatologia e Alergologia	51	17	68	9,74%
Endocrinologia	12	14	26	3,72%
Gastroenterologia e Glândulas Anexas	62	39	101	14,47%
Hematologia e Imunologia	1	3	4	0,57%
Infeciologia e Parasitologia	8	37	45	6,45%
Nefrologia e Urologia	20	63	83	11,89%
Neurologia	12	5	17	2,44%
Odontoestomatologia	9	7	16	2,29%
Oftalmologia	21	15	36	5,16%
Oncologia	34	23	57	8,17%
Ortopedia	41	19	60	8,60%
Otorrinolaringologia	21	10	31	4,44%
Pneumologia	17	25	42	6,02%
Teriogenologia e Neonatologia	21	11	32	4,58%
Toxicologia	7	3	10	1,43%
Traumatologia e Urgências	15	18	33	4,73%
TOTAL	374	324	698	100,00%

2.2.2.1. Cardiologia

Através da Tabela 4, verifica-se que a afeção mais acompanhada na cardiologia foi a doença degenerativa da válvula mitral com Fr (%) 18,92% (n=7), sendo também a afeção com maior destaque na espécie canina (n=7). Na espécie felina as afeções que mais se registaram foram a cardiomiopatia hipertrófica e a insuficiência da válvula mitral e da tricúspide, cada uma com n=2.

Tabela 4: Distribuição da casuística na especialidade médica de Cardiologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Cardiologia		Fip		Fi	Fr (%)
		Cães	Gatos		
Cardiomiopatia hipertrófica		0	2	2	5,41%
<i>Cor triatriatum sinister</i> (CTS)		0	1	1	2,70%
Defeito do septo ventricular		0	1	1	2,70%
Derrame pericárdico		0	1	1	2,70%
Displasia da válvula tricúspide		0	1	1	2,70%
Doença degenerativa da válvula	mitral	7	0	7	18,92%
	tricúspide	2	0	2	5,41%
Ducto arterioso persistente		1	0	1	2,70%
Estenose valvular	mitral	1	0	1	2,70%
	pulmonar	0	1	1	2,70%

Tabela 4: Distribuição da casuística na especialidade médica de Cardiologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%) [continuação]

Cardiologia		Fip		Fi	Fr (%)
		Cães	Gatos		
Insuficiência cardíaca congestiva		2	1	3	8,11%
Insuficiência valvular	aórtica	0	1	1	2,70%
	mitral	4	2	6	16,22%
	pulmonar	2	1	3	8,11%
	tricúspide	3	2	5	13,51%
Persistência do 4º arco aórtico		0	1	1	2,70%
TOTAL		22	15	37	100,00%

O *cor triatriatum sinister* (CTS) é um defeito congênito raro em animais de companhia, onde o átrio esquerdo (AE) se encontra dividido em dois compartimentos ou câmaras devido à não regressão da veia pulmonar comum, que ocorreria normalmente, resultando na persistência de uma membrana amniótica fibrosa/fibromuscular. Esta membrana divide o AE numa câmara proximal (dorsal) e noutra distal (perto da válvula mitral), levando a que a câmara proximal fique sujeita a altas pressões pois é onde se inserem as veias pulmonares.⁵⁻⁷ Assim, três câmaras atriais podem ser identificadas: o átrio direito, o verdadeiro AE e a câmara atrial acessória conectada ao AE – daí a sua denominação ‘*triatriatum*’.^{5,7} A membrana que atravessa transversalmente o AE varia no tamanho e forma, podendo ser semelhante a um diafragma, ser em forma de funil, ser totalmente inteira (não perfurada) ou ter fenestras de variados diâmetros. Apesar de raro em ambas, o CTS é mais frequentemente descrito na espécie felina que canina.^{5,6}

Existem três possíveis teorias principais propostas relativamente à origem embriológica do CTS: pode ocorrer por má incorporação (pela incompleta incorporação da veia pulmonar comum no AE), por crescimento anormal do septo (sendo resultado de um sobrecrecimento anormal do *septum primum*) ou por armadilha (onde a porção esquerda do seio venoso embrionário armadilha a veia pulmonar comum).⁵

O desenvolvimento de sinais clínicos e a altura em que estes se manifestam vão depender do tamanho e número das fenestras na membrana ou se esta é imperfurada, apesar de existirem animais que podem permanecer assintomáticos (mais comum em cães).^{5,6} Os animais com CTS tipicamente apresentam congestão venosa pulmonar e edema pulmonar, podendo desenvolver hipertensão pulmonar secundária à congestão venosa pulmonar. Podem ainda apresentar sinais de falha cardíaca congestiva esquerda, devido à obstrução ao fluxo sanguíneo entre o sistema venoso pulmonar e o ventrículo

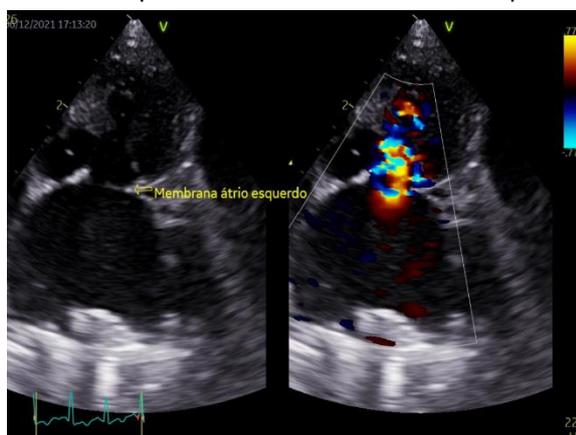


Figura 1: Ecocardiografia transtorácica de uma doente felina diagnosticada com *cor triatriatum sinister* (CTS) acompanhada pela autora no CHVG (imagem cedida pelo CHVG).

esquerdo.^{5,7} O CTS é essencialmente diagnosticado por meio de ecocardiografia transtorácica ou transesofágica, onde é possível observar uma linha hiperecoica transversal intra-atrial (Figura 1).^{5,6}

O tratamento de eleição é cirúrgico, principalmente se o defeito se tornar hemodinamicamente relevante.^{5,6} Fundamentalmente existem três técnicas cirúrgicas descritas: ressecção cirúrgica da membrana intra-atrial, dilatação minimamente invasiva com cateter balão percutâneo ou uma técnica híbrida através da inserção de um cateter balão insuflável no defeito após toracotomia.⁵

2.2.2.2. Dermatologia e Alergologia

Na especialidade de dermatologia e alergologia, analisando a Tabela 5, verifica-se que as lacerações cutâneas têm a maior manifestação com Fr (%) 17,65% (n=12) seguidas da dermatite atópica com Fr (%) 10,29% (n=7).

Tabela 5: Distribuição da casuística na especialidade médica de Dermatologia e Alergologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Dermatologia e Alergologia		Fip		Fi	Fr (%)
		Cães	Gatos		
Abscesso subcutâneo		2	2	4	5,88%
Angioedema		2	0	2	2,94%
Complexo do granuloma eosinofílico	<i>fat chin syndrome</i>	0	1	1	1,47%
	granuloma linear	0	1	1	1,47%
	mucocutâneo	0	1	1	1,47%
	úlceras indolentes	0	1	1	1,47%
Dermatite	acral por lambadura	2	0	2	2,94%
	aguda húmida (<i>hotspot</i>)	2	1	3	4,41%
	alérgica à picada da pulga	3	1	4	5,88%
	atópica	7	0	7	10,29%
	por reação adversa ao alimento	1	0	1	1,47%
Dermatite por contato	alérgica	1	1	2	2,94%
	com agente irritante físico ou químico	3	1	4	5,88%
Fístula das glândulas perianais		0	1	1	1,47%
Higroma		2	0	2	2,94%
Laceração cutânea		7	5	12	17,65%
Lúpus eritematoso discoide (LED)		1	0	1	1,47%
Obstrução das glândulas perianais		2	0	2	2,94%
Onicogribose		1	0	1	1,47%
Paniculite assética		1	0	1	1,47%
Piodermatite	profunda	1	0	1	1,47%
	superficial	2	0	2	2,94%
Piogranuloma assético subcutâneo		2	0	2	2,94%
Pododermatite		3	0	3	4,41%
Quisto sebáceo		1	0	1	1,47%
Quistos foliculares cutâneos		1	0	1	1,47%

Tabela 5: Distribuição da casuística na especialidade médica de Dermatologia e Alergologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%) [continuação]

Dermatologia e Alergologia	Fip		Fi	Fr (%)
	Cães	Gatos		
Reação anafilática pós-vacinal	1	0	1	1,47%
Saculite e Infecção das glândulas perianais	1	0	1	1,47%
Seroma	2	1	3	4,41%
TOTAL	51	17	68	100,00%

O lúpus eritematoso discoide (LED) é uma doença imunomediada relativamente comum na espécie canina.⁸ Determinadas raças parecem exibir uma maior predisposição para esta doença, tais como: *Collies*, Pastor Alemão, *Husky* Siberiano e *Shelties*. É reconhecido que a exposição à luz solar, devido às radiações ultravioleta (UV), podem agravar a doença.^{9,10} A apresentação mais comum do LED é através de uma dermatite nasal localizada. Esta dermatite é predominantemente erosiva, ulcerativa ou apresenta crostas, eritematosa, associada a despigmentação e perda da arquitetura do plano nasal.⁸⁻¹⁰ Apesar da apresentação mais comum ser no plano nasal, tanto a face, como as orelhas e as membranas mucosas também podem ser afetadas, embora seja menos frequente.^{8,9}

O diagnóstico é feito com base nos sinais clínicos, exclusão de outras doenças sistêmicas com sintomatologia dermatológica e, para alcançar o diagnóstico definitivo, com biópsia de pele da área lesionada.¹¹ A biópsia deve evidenciar uma dermatite linfoplasmocitária na interface com dano basal celular, pigmentação intermitente e espessamento da membrana basal.^{8,9} Este diagnóstico pode ainda ser suportado pela presença de autoanticorpos (auto-Ac's) e pelo teste de lúpus em banda (deposição de imunoglobulinas e/ou complemento ao longo da junção dermo-epidérmica por imunofluorescência direta da pele com e sem lesões).¹¹

A primeira linha de tratamento desta afeição passa pela administração oral/*per os* (PO) e/ou tópica de glucocorticoides em doses imunossupressoras (2 mg/kg PO q24h), tacrolimus 0,1% tópico, niacinamida (45 mg/kg PO q8h) com tetraciclina (45 mg/kg PO q8h) e hidroxicloroquina (PO). Em casos refratários devem ser adicionados outros fármacos imunossupressores, como a azatioprina ou a ciclosporina. Como terapia adjuvante pode ser considerado o uso intravenoso da imunoglobulina humana (hIVIg). É importante realçar que algumas das terapias apresentadas, se se mostrarem eficazes, necessitam de um período de desmame adequado até ser alcançada uma dose mínima eficaz. Deve ainda ser evitada a exposição à luz solar e radiações ultravioleta (UV).⁸⁻¹¹ O prognóstico para o LED, com terapêutica apropriada, é bom; no entanto recidivas são comuns após a descontinuação da terapêutica.⁸⁻¹⁰

2.2.2.3. Endocrinologia

Observando a Tabela 6, pode-se aferir que na endocrinologia a afeição de destaque foi o hipertiroidismo, apenas nos gatos, com Fr (%) de 30,77% (n=8); seguida da diabetes *mellitus* (DM) com Fr (%) de 26,92% (n=7). A espécie canina destacou-se no hiperadrenocorticismismo com Fr (%) 15,38% (n=4).

Tabela 6: Distribuição da casuística na especialidade médica de Endocrinologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Endocrinologia	Fip		Fi	Fr (%)
	Cães	Gatos		
Diabetes cetoacidótica	1	2	3	11,54%
Diabetes <i>mellitus</i> (DM)	3	4	7	26,92%
Hiperadrenocorticismo	4	0	4	15,38%
Hipertiroidismo	0	8	8	30,77%
Hipoadrenocorticismo	2	0	2	7,69%
Hipotiroidismo	2	0	2	7,69%
TOTAL	12	14	26	100,00%

A revisão bibliográfica desta especialidade médica irá ser abordada na monografia, respetivamente ao tema: hipoadrenocorticismo.

2.2.2.4. Gastroenterologia e Glândulas Anexas

Respetivamente à gastroenterologia e glândulas anexas, representada na Tabela 7, a afeção mais relatada foi a gastroenterite por indiscrição alimentar com FR (%) de 11,88% (n=12), predominantemente em cães com Fip de nove casos; seguindo-se a enterite e a gastroenterite aguda inespecífica, ambas com Fr (%) de 9,90% (n=10), e a pancreatite com Fr (%) de 5,94% (n=6), predominando esta em gatos com Fip de quatro casos.

Tabela 7: Distribuição da casuística na especialidade médica de Gastroenterologia e Glândulas Anexas, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Gastroenterologia e Glândulas Anexas		Fip		Fi	Fr (%)
		Cães	Gatos		
Cirrose hepática		1	0	1	0,99%
Colangiohepatite		0	5	5	4,95%
Colite		3	1	4	3,96%
Corpo estranho	gástrico não linear	4	1	5	4,95%
	gastrointestinal linear	1	1	2	1,98%
	intestinal linear	2	2	4	3,96%
	intestinal não linear	3	0	3	2,97%
Dilatação e torção gástrica		1	0	1	0,99%
Doença inflamatória intestinal		2	1	3	2,97%
Enterite		3	7	10	9,90%
Fecaloma		1	2	3	2,97%
Gastrite		2	1	3	2,97%
Gastroenterite	aguda inespecífica	8	2	10	9,90%
	por reação adversa ao alimento	2	0	2	1,98%
	hemorrágica	5	0	5	4,95%
	por indiscrição alimentar	9	3	12	11,88%
Hepatite aguda		3	0	3	2,97%
Hérnia	abdominal	1	1	2	1,98%
	inguinal	2	0	2	1,98%
Insuficiência pancreática exócrina		1	0	1	0,99%

Tabela 7: Distribuição da casuística na especialidade médica de Gastroenterologia e Glândulas Anexas, expressa em Fip, Fi e Fr (%) [continuação]

Gastroenterologia e Glândulas Anexas	Fip		Fi	Fr (%)	
	Cães	Gatos			
Lipidose hepática	0	3	3	2,97%	
Megacólon	0	1	1	0,99%	
Megaesófago adquirido	0	1	1	0,99%	
Mucocelo biliar	2	0	2	1,98%	
Pancreatite	aguda	2	0	2	1,98%
	crónica	0	4	4	3,96%
Quisto(s) hepático(s)	1	1	2	1,98%	
Shunt portossistémico	2	0	2	1,98%	
Torção esplénica	1	0	1	0,99%	
Triadite	0	2	2	1,98%	
TOTAL	62	39	101	100,00%	

A lipidose hepática, também conhecida como a doença do fígado gordo, é multifatorial e pode afetar cães e gatos, mas é clinicamente mais significativa em gatos. Esta pode ser primária (idiopática) ou secundária. Na primária gatos *indoor* são particularmente mais afetados, com principal destaque em gatos obesos ou com excesso de peso que desenvolveram anorexia, muitas vezes devido a *stress*. A secundária, mais comum, acomete tanto cães como gatos com doença concomitante que possa levar à anorexia; nos cães a lipidose hepática normalmente não é clinicamente significativa por si só, ao contrário do que se passa nos gatos em que pode apresentar uma verdadeira ameaça à vida, sendo a doença hepática adquirida mais comum nesta espécie, associada a alta morbidade e mortalidade. Na espécie felina a maior parte dos casos ocorre em gatos de meia-idade.¹²⁻¹⁶ Quando a anorexia está presente o corpo é privado de nutrientes essenciais e vai metabolizar outras reservas de gordura para converter e utilizar como energia. A patogénese pela qual a lipidose hepática se desenvolve ainda não é totalmente conhecida, mas existem vários fatores envolvidos: o excesso de gordura periférica que é metabolizada no fígado, escassez de nutrientes e proteínas que auxiliam no metabolismo das gorduras e no seu transporte para fora do fígado, metabolismo hepático das gorduras reduzido e distúrbios na regulação do apetite.^{16,17}

Tipicamente os gatos apresentam-se com inapetência, vômitos, perda de peso, sinais de desidratação e icterícia (Figura 2), sendo a diarreia e a obstipação menos frequentes e o ptialismo é raro; podem exibir letargia e depressão pelo desenvolvimento de encefalopatia hepática ou fraqueza por alterações eletrolíticas.^{12-14,17} Ao exame físico pode ainda ser detetada hepatomegalia à palpação abdominal.^{12,14} Nas análises sanguíneas não existem alterações que sejam



Figura 2: Mucosa oral icterícia de uma doente felina diagnosticada com lipidose hepática no CHVG (fotografia da autora).

específicas, podendo ser secundárias à anorexia, vômitos, diarreia e desidratação, principalmente a nível de eletrólitos. A nível de hemograma podem estar presentes: anemia não regenerativa, leucograma de *stress* e neutrofilia madura. As análises bioquímicas podem apresentar hiperglicemia de *stress*, fosfatase alcalina (ALP) elevada, alanina (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) ligeira a moderadamente elevadas, hiperbilirrubinemia, ácidos biliares elevados e hipertrigliceridemia. Podem ainda desenvolver-se coagulopatias e existir alterações nas provas de coagulação.^{12,14,16} Ecograficamente é encontrada hepatomegalia com um parênquima difuso hiperecoico.¹⁴ O diagnóstico definitivo é mais frequentemente realizado e preferido por citologia de aspiração por agulha fina ecoguiada (sem anestesia) devido ao risco anestésico apresentado por estes doentes. A citologia vai revelar hepatócitos preenchidos por vacúolos lipídicos.¹²

Em doentes com lipidose hepática é de extrema importância desenvolver e aplicar um tratamento de suporte e coadjuvante apropriado, assim como tratar a etiologia subjacente da doença. Após a estabilização do doente, a base do tratamento específico desta afeção é o suporte nutricional agressivo, sendo a alimentação entérica iniciada o mais precocemente possível. A alimentação entérica é feita através de uma sonda de alimentação, preferencialmente através de tubo de esofagostomia, e calculando o aporte calórico diário necessário a cada animal e distribuindo-o por várias refeições ao longo do dia. Adicionalmente podem ser administrados estimulantes do apetite (ex.: mirtazapina 1,88 mg PO q24-48h ou 5 mg/kg transdérmica a 2% no pavilhão auricular externo).^{13,15} Consoante as necessidades de cada animal deve ainda ser administrado tratamento de suporte para: manejo de vômitos e náusea (ex.: maropitant 1 mg/kg IV ou SC q24h, ondansetrom 0,5-1 mg/kg IV q6-12h, pantoprazol 1 mg/kg IV q12h); manejo de dor (ex.: buprenorfina 0,01-0,03 mg/kg transmucosa oral q6-8h, metadona 0,05-0,5 mg/kg IV, IM ou SC q4-6h); manejo de coagulopatias (ex.: vitamina K₁ 0,5-1,5 mg/kg IM ou SC q12h durante 3 doses); e se necessário antibioterapia (ex.: metronidazol 7,5 mg/kg q12h IV). Deve ser ainda considerada a suplementação da fluidoterapia com potássio, fósforo, magnésio, glucose e/ou cobalamina em cada doente.^{12,13}

Apesar da lipidose hepática levar a uma perda de função hepática, é potencialmente reversível na sua totalidade se aplicada a terapêutica apropriada. É de salientar que em qualquer animal com anorexia ou com doença que possa causar anorexia deve ser sempre considerado o risco de desenvolver lipidose hepática e rapidamente fornecer e desenvolver um plano de alimentação adequado às suas necessidades individuais.¹²

2.2.2.5. Hematologia e Imunologia

Como destaque na hematologia e imunologia temos o tromboembolismo aórtico com Fr (%) de 50%, de acordo com a Tabela 8. Nesta especialidade apenas foram observados um total de quatro casos, onde três foram em gatos e um num cão.

Tabela 8: Distribuição da casuística na especialidade médica de Hematologia e Imunologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Hematologia e Imunologia	Fip		Fi	Fr (%)
	Cães	Gatos		
Anemia hemolítica imunomediada (AHI)	0	1	1	25,00%
Trombocitopenia imunomediada	1	0	1	25,00%
Tromboembolismo aórtico	0	2	2	50,00%
TOTAL	1	3	4	100,00%

A anemia hemolítica imunomediada (AHI) pode ser causada por auto-Ac's do sistema imunitário que atuam contra epítomos existentes na membrana celular dos eritrócitos, sinalizando-os para serem destruídos por fagocitose mediada por macrófagos no baço ou no fígado (hemólise extravascular) ou por moléculas do complemento na circulação sanguínea (hemólise intravascular).¹⁸⁻²¹ A AHI é das doenças imunomediadas mais comuns nos cães, estando associada a alta morbidade e mortalidade tanto na espécie canina como felina.^{18,22} Pode ser primária (idiopática) ou secundária.^{18,20,21} Na AHI primária a sua etiologia ainda é desconhecida, no entanto existem fortes evidências genéticas demonstradas na espécie canina, podendo esta desenvolver-se por um desequilíbrio na imunidade onde existe diminuição da função das células imunitárias capazes de controlar respostas auto-reativas.^{23,24} A secundária pode ser induzida por microrganismos, fármacos, tóxicos, doenças infecciosas ou neoplasias.^{18,22} Os cães *Cocker* e *Springer Spaniels* são as raças com maior predisposição evidenciada para a doença.^{20,23,25}

Os sinais clínicos vão depender do tipo de hemólise associada: na hemólise extravascular, sendo geralmente um processo mais crônico, os animais apresentam-se com história de fraqueza, letargia, intolerância ao exercício, mucosas pálidas, taquicardia, taquipneia, hepato e esplenomegalia; na hemólise intravascular apresentam sinais agudos de depressão, anorexia, fraqueza, letargia, colapso, mucosas pálidas ou ictéricas e pigmentúria (hemoglobinúria ou bilirrubinúria).²⁰⁻²³ A hiper ou hipocoagulabilidade podem estar presentes, sendo a trombocitopenia um indício comum que pode derivar do consumo (por coagulação intravascular disseminada – CID) ou da destruição (trombocitopenia imunomediada). As complicações mais comuns incluem: tromboembolismo pulmonar ou sistêmico, CID, disfunção hepática, ulceração gástrica e hemorragia.^{20,23,26}

O diagnóstico é feito através de análises bioquímicas, urianálise e hemograma que evidenciam sinais de hemólise, alcançando o definitivo através de outros métodos: teste de Coombs, provas de autoaglutinação (se positivo é altamente sugestivo de AHI), esfregaço sanguíneo, contagem de reticulócitos, citometria de fluxo e imunocromatografia; outro indicativo a ter em consideração é a posterior resposta à imunossupressão.^{18,20,21,23,24,26}

O tratamento de primeira linha passa pela imunossupressão com a administração de prednisolona (1-2 mg/kg q12h) e, se necessário, terapia adjuvante com azatioprina (2 mg/kg q24h) ou ciclosporina (5 mg/kg q12h). Em casos refratários pode administrar-se imunoglobulinas (0,5-1 g/kg em infusão contínua endovenosa durante 6-8h). Devido às complicações possíveis

pode ainda incluir-se terapêutica profilática com anticoagulantes em doses baixas/ultrabaixas (ex.: aspirina 0,5-1 mg/kg q24h). Se necessário o animal deve receber transfusão sanguínea com concentrado de eritrócitos ou plasma fresco congelado.^{19,21,23}

2.2.2.6. Infeciologia e Parasitologia

Representados através da Tabela 9 encontram-se os casos acompanhados durante o estágio da autora no CHVG na especialidade de infeciologia e parasitologia (n=45), com uma maioria absoluta na espécie felina com Fip de 37 casos. As três afeções com maior número de casos observados referem-se aos gatos: em primeiro lugar temos a panleucopénia com Fr (%) de 28,89% (n=13) e em segundo e terceiro lugar com igual número de casos com Fr (%) de 13,33% (n=6) temos a coriza e a imunodeficiência viral felina (FIV).

Tabela 9: Distribuição da casuística na especialidade médica de Infeciologia e Parasitologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Infeciologia e Parasitologia	Fip		Fi	Fr (%)
	Cães	Gatos		
Calicivirose	0	4	4	8,89%
Coriza	0	6	6	13,33%
Dermatofitose (<i>Microsporum canis</i>)	1	0	1	2,22%
Imunodeficiência viral felina (FIV)	0	6	6	13,33%
Laringotraqueíte infecciosa	1	0	1	2,22%
Leishmaniose	1	0	1	2,22%
Leucemia viral felina (FeLV)	0	4	4	8,89%
Micoplasmose	0	1	1	2,22%
Panleucopénia (FPV)	0	13	13	28,89%
Parvovirose	4	0	4	8,89%
Peritonite infecciosa felina	0	2	2	4,44%
Sarna sarcótica (<i>Sarcoptes scabiei</i>)	1	0	1	2,22%
Tritrichomonose	0	1	1	2,22%
TOTAL	8	37	45	100,00%

A panleucopénia felina (FPV) é uma doença infecciosa altamente contagiosa e grave em gatos jovens e adultos associada a altas taxas de morbilidade e mortalidade, causada por um Protoparvovirus.²⁷⁻²⁹ A transmissão pode ser por contato direto via fecal-oral ou indireta através de fomites contaminadas ou gatos que sejam portadores assintomáticos, contribuindo para a contaminação ambiental. O FPV é mais comum em ambientes onde os gatos tenham acesso ao exterior, em gatis ou em colónias devido à existência de surtos da doença.^{28,30,31} Após a infeção, este vírus com tropismo para as células em divisão do tecido linfóide, replica-se e dissemina-se por via sistémica em tecidos como a medula óssea, os neurónios e o epitélio da mucosa do intestino delgado, resultando numa enterite grave e levando à imunossupressão.²⁷⁻³⁰ Apresenta um período de incubação de dois a dez dias e uma eliminação fecal que dura desde vários dias até seis semanas, podendo esta ser intermitente.^{28,29,32}

A gravidade da infecção vai depender da intensidade dos sinais clínicos e da gravidade das complicações hematológicas, podendo ser desde subclínica a superaguda ou mortal.³⁰ As infecções bacterianas secundárias são o principal percussor para que os sinais clínicos se manifestem; os gatos podem apresentar-se com: febre, letargia, fraqueza, inapetência, desidratação, vômitos, diarreia de aquosa a hemorrágica, anorexia e perda de peso.^{27,28,30,32} A morte vai resultar das complicações que advêm da desidratação, desequilíbrios eletrolíticos, hipoglicemia, hemorragias, bacteremia, endotoxemia/septicemia e CID, sendo os gatos mais jovens mais suscetíveis.^{28-30,32,33} O diagnóstico do FPV é feito através da avaliação dos sinais clínicos, alterações no hemograma e testes específicos. A alteração mais comum encontrada no hemograma é a leucopenia por neutropenia e linfopenia, trombocitopenia (por dano medular ou CID) e anemia.^{29,30,32,33} Como testes específicos podem ser realizados: detecção de antígeno (Ag) pela prova de imunoabsorção enzimática (ELISA) ou por imunocromatografia em fezes, prova molecular por reação em cadeia da polimerase (PCR) em fezes, sangue ou tecidos e como alternativa pode recorrer-se ao isolamento do vírus.^{27,29,31,32} O tratamento é essencialmente de suporte, com a administração de cristaloides intravenosos (IV), suplementação com dextrose, antieméticos, antibióticos e estimulantes da imunidade.^{27,30} Em termos de prognóstico, gatos que sobrevivem aos primeiros cinco dias de tratamento normalmente recuperam da doença.³⁰ Certos estudos indicam uma taxa de sobrevivência de dez a 50%.^{30,31}

Este vírus tem a habilidade de sobreviver longos períodos de tempo no ambiente, que podem variar de meses a anos, sendo muito resistente a fatores físicos e substâncias químicas de desinfecção. Por este motivo, medidas importantes de prevenção devem ser adotadas tais como: não introduzir novos gatos em ambientes contaminados, correta higiene e desinfecção, quarentena de gatos com sintomatologia gastrointestinal e, principalmente, a vacinação.^{28,29}

2.2.2.7. Nefrologia e Urologia

Na nefrologia e urologia, como consta na Tabela 10, a grande maioria dos animais acompanhados foram da espécie felina com Fip de 63 casos. Nesta espécie prevalece também a afeção mais registada: a doença renal crónica (DRC) com Fr (%) de 42,17% (n=35). As afeções menos registadas, cada uma com Fr (%) de 1,20%, foram a glomerulonefrite, o quisto renal e a urolitíase uretral.

Tabela 10: Distribuição da casuística na especialidade médica de Nefrologia e Urologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Nefrologia e Urologia		Fip		Fi	Fr (%)
		Cães	Gatos		
Doença do trato urinário inferior (FLUTD)	não obstrutiva	0	3	3	3,61%
	obstrutiva	0	6	6	7,23%
Doença renal crónica (DRC)		8	27	35	42,17%
Doença renal poliquística		0	3	3	3,61%
Glomerulonefrite		1	0	1	1,20%

Tabela 10: Distribuição da casuística na especialidade médica de Nefrologia e Urologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%) [continuação]

Nefrologia e Urologia		Fip		Fi	Fr (%)
		Cães	Gatos		
Hidronefrose		0	2	2	2,41%
Infecção do trato urinário inferior (ITU inferior)		3	4	7	8,43%
Lesão renal aguda (LRA)		1	3	4	4,82%
Nefrite intersticial		1	1	2	2,41%
Pielonefrite (ITU superior)		1	3	4	4,82%
Quisto renal		1	0	1	1,20%
Urolitíase	renal	2	5	7	8,43%
	ureteral	0	2	2	2,41%
	uretral	0	1	1	1,20%
	vesical	2	3	5	6,02%
TOTAL		20	63	83	100,00%

A infecção do trato urinário (ITU) inferior refere-se à aderência, multiplicação e persistência de um agente infeccioso no trato urinário. Mais frequentemente estes agentes envolvidos são bactérias, mas, apesar de incomuns, também podem ser parasitas, infecções fúngicas ou víricas. As ITU's inferiores podem ser classificadas como não complicadas/simples ou complicadas. Nas não complicadas incluem-se as infecções esporádicas num animal saudável com anatomia e função do trato urinário normal e com menos de três episódios em 12 meses. As complicadas incluem animais com anomalias na função ou anatomia do trato urinário, comorbidades que predispoem a infecções persistentes ou recorrentes, falhas de tratamento ou com três ou mais episódios em 12 meses ou com dois ou mais episódios em seis meses.³⁴ As ITU's não complicadas são mais comuns e a sua incidência é maior em cães que gatos.³⁵ Certos estudos estimam que aproximadamente 14% da espécie canina³⁵ contrai uma ITU ao longo da sua vida, enquanto que na felina pode ir a valores tão baixos como os 2%^{34, 34, 35}

Independentemente da espécie existem fatores predisponentes, locais e sistémicos, associados ao desenvolvimento de ITU's: locais – mecanismos de defesa locais danificados, cateterização urinária, urólitos, incompetência do mecanismo do esfíncter uretral (incontinência urinária), neoplasia vesical, anomalias anatómicas, entre outros; sistémicos – idade mais avançada, fêmeas (pela mais fácil ascensão dos agentes por uma uretra mais curta), imunossupressão, doenças gastrointestinais, DRC e doenças endócrinas (hipertireoidismo, DM ou hiperadrenocorticismos).³⁴⁻³⁷ O seu desenvolvimento é multifatorial e depende da virulência dos agentes e das alterações existentes nas defesas do animal. Mais habitualmente são causadas por agentes patogénicos da própria flora entérica ou urogenital distal que ascendem pela uretral distal, indo até à uretra proximal e bexiga, ambientes normalmente estéreis.³⁴ Não existem sinais clínicos específicos ou patognomónicos apresentados pelos animais, demonstrando polaquiúria, hematúria, disúria, estrangúria e periúria. Pode ainda ocorrer bacteriúria assintomática ou subclínica.^{34, 35}

O diagnóstico passa pela interpretação dos sinais clínicos, urianálise e cultura urinária quantitativa. A urianálise geralmente demonstra hematuria e piúria. A cultura urinária quantitativa é o principal método para o diagnóstico definitivo, preferencialmente com a amostra obtida por cistocentese de modo a evitar contaminações, que revela bacteriúria e qual a bactéria envolvida. Na grande maioria, em ambas as espécies, apenas uma bactéria está presente. Na espécie canina, por ordem decrescente, as bactérias mais comuns são: *Escherichia coli* (*E. coli*), *Proteus* spp. e *Staphylococcus* spp.. Na felina, pela mesma ordem, são: *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* spp. e *Staphylococcus felis*. A *E. coli* é sem dúvida a causa de ITU mais comum nas duas espécies. Apesar de raro, o fungo mais encontrado é a *Candida* spp..^{34,35}

Quanto ao tratamento das ITU's este deve ser sempre baseado no teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) realizado na altura da cultura urinária para a(s) bactéria(s) identificada(s). Caso exista a necessidade de tratamento empírico antes dos resultados serem disponibilizados, com o intuito de atenuar os sinais clínicos, antimicrobianos de primeira linha a serem utilizados são a amoxicilina e ácido clavulânico, trimetoprim/sulfonamida ou cefalexina. A duração do tratamento geralmente é de sete a 14 dias, no entanto esta deve ser acompanhada de culturas urinárias para controlo, idealmente aos três a cinco dias após o início do tratamento, sendo geralmente feita apenas no fim da terapêutica e posteriormente cinco a sete dias após o fim do tratamento.^{34,35,38} Existem ainda vários estudos sobre terapêuticas de suporte no caso de ITU's recorrentes por *E. coli*. As proantocianidinas, especialmente as isoformas tipo-A encontradas no extrato de arando, possuem propriedades medicinais que previnem e inibem a adesão da *E. coli* ao uroepitélio por bloqueio da interação das fímbrias-P da bactéria. Também a D-mannose pode ser utilizada, pois é um açúcar que se liga competitivamente às fímbrias sensíveis à mannose da *E. coli* inibindo a sua adesão.^{34,37-39} Apesar de controverso devido às resistências antimicrobianas, estão ainda descritos tratamentos preventivos para as ITU's recorrentes por *E. coli* com o uso de antimicrobianos em baixas doses (ex.: nitrofurantoína).^{37,40}

2.2.2.8. Neurologia

Através da Tabela 11 é possível aferir que na especialidade de neurologia houve uma maior afluência de doentes da espécie canina, com Fip de 12 casos. A afeção com maior número de casos assinalados foi a epilepsia idiopática com Fr (%) de 23,53% (n=4), seguida da hérnia discal toracolombar com Fr (%) de 17,65% (n=3) e do traumatismo cranioencefálico com Fr (%) de 11,76% (n=2).

Tabela 11: Distribuição da casuística na especialidade médica de Neurologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Neurologia	Fip		Fi	Fr (%)
	Cães	Gatos		
Avulsão do plexo braquial	0	1	1	5,88%
Discoespondilite	1	0	1	5,88%
Encefalopatia hepática	0	1	1	5,88%
Epilepsia idiopática	3	1	4	23,53%

Tabela 11: Distribuição da casuística na especialidade médica de Neurologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%) [continuação]

Neurologia	Fip		Fi	Fr (%)
	Cães	Gatos		
Hérnia discal toracolombar	3	0	3	17,65%
Meningoencefalite	1	0	1	5,88%
Meningomielite	1	0	1	5,88%
Paralisia dos nervos facial e trigémeo unilateral	0	1	1	5,88%
Síndrome da cauda equina	1	0	1	5,88%
Síndrome de Horner	0	1	1	5,88%
Traumatismo cranioencefálico	2	0	2	11,76%
TOTAL	12	5	17	100,00%

A discoespondilite é uma infeção do disco intervertebral associada a osteomielite da face intervertebral e corpos das vértebras.⁴¹⁻⁴³ Tipicamente a infeção tem início na face intervertebral e propaga-se ao disco intervertebral adjacente.⁴⁴ O aporte sanguíneo da face intervertebral é feito por capilaridade e tem um fluxo lento, permitindo a distribuição dos nutrientes, mas também são uma via de entrada para organismos patogénicos no disco intervertebral. Esta afeção pode afetar qualquer área da coluna vertebral, mas é mais comum no espaço intervertebral entre L7-S1, seguida da região toracolombar, torácica média e cervical caudal.⁴¹⁻⁴⁴ Afeta mais animais jovens, jovem-adultos e adultos. Na espécie canina é mais comum em machos e cães de porte médio a grande. Na espécie felina é muito rara e é igualmente mais identificada em machos.⁴¹⁻⁴⁴ Os organismos infecciosos, bactérias ou fungos (raro), podem alcançar os espaços intervertebrais por via hematogénica, tendo como fonte primária o trato urogenital, a cavidade oral, a pele e endocardites valvulares. No entanto, o local de origem da infeção muitas vezes não consegue ser identificado. Nos gatos pode ocorrer por inoculação direta através de mordeduras.^{43,45} As bactérias mais frequentemente isoladas são: *Staphylococcus pseudintermedius* e *S. aureus*; as menos isoladas são: *Streptococcus* spp., *E. coli* e *Brucella canis* (*B. canis*).^{42,44}

A discoespondilite pode ser desafiante de diagnosticar, uma vez que os sinais clínicos são variáveis.^{41,43} Os sinais clínicos vão depender do local e gravidade das lesões e usualmente o decorrer da doença é progressivo ao longo de várias semanas, à exceção de lesões que levem à deterioração aguda: fraturas ou protrusões do disco intervertebral. Os mais comuns incluem sinais de doença sistémica (depressão, anorexia, pirexia, letargia e perda de peso), rigidez, relutância ao movimento, ataxia e hiperestesia espinal – sinal mais característico no exame neurológico. Quando presentes, os sinais neurológicos estão correlacionados com a localização da lesão.⁴¹⁻⁴³ O diagnóstico definitivo pode ser alcançado pela combinação de: sinais clínicos compatíveis, cultura (sanguínea, urinária e de material do disco infetado) e imagiologia. Podem ser ainda realizados testes serológicos e análise do líquido cefalorraquidiano. Na imagiologia o mais indicado é a realização de radiografias e, principalmente, de ressonância magnética.^{41-43,46}

O tratamento médico consiste na antibioterapia de longa duração, preferencialmente após cultura e TSA, sendo mandatório durante, pelo menos, dois a quatro meses e apenas são

descontinuados após a completa ausência de sinais de lise óssea. Na eventualidade de ser necessária antibioterapia enquanto se aguardam resultados da cultura, devem ser utilizados cefalexina ou amoxicilina.^{43,44} No caso de infecções fúngicas a terapêutica é feita com antifúngicos (ex.: fluconazol) e pode requerer tratamento ao longo da vida. Deve também ser instituído controlo da dor com analgésicos (anti-inflamatórios não esteroides – AINE's, fentanil, tramadol, gabapentina ou amantadina) e repouso absoluto. O animal deve posteriormente ser avaliado, por meio de exame neurológico e imagiológico, a cada um a dois meses.^{43,45,47}

O prognóstico da discoespondilite pode ser favorável se tiver etiologia bacteriana e se acometer sinais e défices neurológicos ligeiros, tendo pior prognóstico em casos com défices neurológicos mais graves ou com várias lesões, fraturas, instabilidades ou deslocações vertebrais.^{44,47} É considerado reservado nos casos em que a etiologia é fúngica ou por *B. canis*. A recorrência e progressão crónica da discoespondilite é uma possibilidade.^{46,47}

2.2.2.9. Odontoestomatologia

Observando a Tabela 12, constata-se que na odontoestomatologia foram acompanhados um total de 16 casos. A doença periodontal foi a mais assinalada com uma Fr (%) de 37,50% com realce na espécie canina. Em segundo lugar encontra-se a gengivoestomatite crónica com Fr (%) de 25% com realce na espécie felina.

Tabela 12: Distribuição da casuística na especialidade médica de Odontoestomatologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Odontoestomatologia	Fip		Fi	Fr (%)
	Cães	Gatos		
Abcesso dentário	1	0	1	6,25%
Doença periodontal	4	2	6	37,50%
Epúlide	1	0	1	6,25%
Gengivoestomatite crónica	0	4	4	25,00%
Hiperplasia gengival fibrosa	1	0	1	6,25%
Necrose oral e lingual	0	1	1	6,25%
Persistência dos dentes decíduos	2	0	2	12,50%
TOTAL	9	7	16	100,00%

A doença periodontal é das mais comuns nos animais de companhia. É uma condição multifatorial inflamatória que afeta o periodonto (tecidos que circundam e suportam o dente).⁴⁸⁻⁵¹ Estudos demonstram que aos dois anos de idade 70% dos gatos⁴⁹ e 80% dos cães⁵¹ já têm alguma forma da doença.^{49,51} Esta doença é separada em duas condições: gengivite e periodontite. A gengivite (fase inicial) é uma condição reversível na qual a gengiva apresenta eritema e inflamação. A periodontite (fase tardia e mais grave) é a inflamação do periodonto que resulta na perda de inserção periodontal devido à destruição do ligamento periodontal, do cemento e do osso alveolar; esta perda é irreversível mas tratável.⁴⁸⁻⁵⁰ A incidência da doença periodontal aumenta com a idade e na espécie canina as raças toy e de pequeno porte são mais suscetíveis. Diferenças na morfologia oral, pobre higiene oral e fatores nutricionais também

contribuem para o seu desenvolvimento.^{48,49} Esta doença tem como principal agente etiológico as bactérias periodontopatogénicas que se vão aderir à superfície dentária numa substância chamada placa (biofilme), não pelo número crescente destas bactérias, mas quando ocorre uma mudança no microbioma oral. Quando existe a mineralização desta placa são formados cálculos (tártaro) que não são patogénicos, mas providenciam uma superfície porosa para a adesão desta placa. Estas bactérias vão excretar endotoxinas, enzimas e produtos metabólicos que levam à inflamação da gengiva e dos tecidos periodontais, induzindo uma resposta inflamatória por parte do animal que também contribui com dano adicional para os tecidos periodontais. Esta inflamação danifica os tecidos moles que envolvem o dente e o seu suporte ósseo através de atividade osteoclástica, sendo a fase final a perda dentária.^{48,49,52}

Os sinais clínicos dependem da fase da doença, sendo os mais comuns eritema, edema, sangramento gengival e halitose, podendo progredir para abscessos periodontais e úlceras na mucosa bucal. Mudanças físicas e comportamentais também podem ser sugestivas, tais como: perda de peso, agressividade, dificuldade na apreensão dos alimentos, abanar a cabeça, esfregar a face ou escavar.^{48,49} Clinicamente é possível observar recessão gengival, formação de bolsas periodontais (>3 mm nos cães e >0,5 mm nos gatos)⁴⁹, exposição da fúrcula, mobilidade dentária e perda de osso alveolar.^{48,49} Esta doença pode levar a efeitos negativos locais e sistémicos. Como efeitos locais podemos ter: fístulas oronasais, osteonecrose, osteomielite oral, neoplasias orais, fraturas mandibulares (mais comum em raças pequenas), infeções oculares e cegueira. Efeitos sistémicos podem incluir alterações patológicas hepáticas (hepatopatia, hepatite), cardíacas (endocardite, cardiomiopatia) e renais (DRC).^{48,49} O diagnóstico geralmente tende a ocorrer numa fase já avançada, e é alcançado através dos sinais clínicos, exame oral minucioso e de radiografias dentárias intraorais.⁴⁸⁻⁵⁰ Tanto na espécie canina como felina estão ainda descritos métodos para a avaliação da deposição da placa bacteriana por fluorescência quantitativa induzida por luz.^{52,53}

O tratamento é feito nas fases mais avançadas através da destartarização e polimento dos dentes para a remoção da placa e do tártaro sob anestesia geral. Pode ser necessário uma redução cirúrgica das bolsas periodontais e extração dentária. O uso de antibioterapia pré-cirúrgica é utilizada em doentes com condições pré-existentes que podem agravar devido à bacteremia.^{48,50,54} Na doença periodontal a prevenção é essencial e pode ser conseguida através da escovagem dos dentes idealmente diária, dietas dentárias, elixires bucais (clorexidina), aditivos na água de bebida, géis e brinquedos dentários.^{48,50}

2.2.2.10. Oftalmologia

Na especialidade de oftalmologia, examinando a Tabela 13, destaca-se a espécie canina com Fip de 21 casos, enquanto a felina apresenta um Fip de 15 casos. Realça-se a conjuntivite com Fr (%) de 27,78% (n=10), a uveíte anterior com Fr (%) de 16,67% e a úlcera corneana com Fr (%) de 11,11%.

Tabela 13: Distribuição da casuística na especialidade médica de Oftalmologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Oftalmologia	Fip		Fi	Fr (%)
	Cães	Gatos		
Catarata	2	0	2	5,56%
Cílio ectópico	1	0	1	2,78%
Conjuntivite	4	6	10	27,78%
Entrópion	1	0	1	2,78%
Hemorragia subescleral	1	0	1	2,78%
Prolapso e Inflamação da glândula da membrana nictitante	2	0	2	5,56%
Protrusão do globo ocular	1	0	1	2,78%
Queratite crónica	0	1	1	2,78%
Queratite eosinofílica	0	2	2	5,56%
Queratoconjuntivite seca (QCS)	2	1	3	8,33%
Quisto dermóide	0	1	1	2,78%
Simbléfaro incompleto	0	1	1	2,78%
Úlcera corneana	3	1	4	11,11%
Uveíte anterior	4	2	6	16,67%
TOTAL	21	15	36	100,00%

A conjuntivite é uma doença ocular comum que afeta cães e gatos e é definida como uma inflamação da conjuntiva.⁵⁵ Na espécie felina desenvolve-se maioritariamente por agentes patogénicos infecciosos primários, ao contrário da canina onde a doença primária é incomum sendo a maioria secundária a outras doenças ou desordens pré-existentes que induzem à inflamação e infeção secundária por agentes oportunistas.^{56,57}

Nos felinos a etiologia mais comum é o herpesvírus felino tipo 1 (FHV-1) – estudos sugerem que até 97%⁵⁸ dos gatos a nível mundial já estiveram expostos ao vírus.^{56,58} Outra etiologia comum são as bactérias *Chlamydophila felis* (*C. felis*) e *Mycoplasma spp.*^{56,58} O calicivírus felino também pode ser um agente causal.⁵⁸ Nos cães a queratoconjuntivite seca (QCS) parece ser a doença mais predisponente, mas também alergias, desordens palpebrais, corpos estranhos oculares, sobrecrecimento da flora ocular (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*), vírus (vírus da esgana canino, herpesvírus canino tipo 1 – CHV-1), fungos ou parasitas (*Thelazia spp.*) o podem ser. Também existem descritas causas imunomediadas de conjuntivite em ambas as espécies.^{56,57,59,60} Os animais com conjuntivite apresentam como sinais clínicos: hiperemia da conjuntiva, quemose, epífora, descarga ocular (serosa, mucoide ou purulenta – Figura 3), ulceração conjuntival, envolvimento e úlcera corneana (FHV-1, QCS), blefarospasmo, prurido ocular, elevação da membrana nictitante e hipertrofia dos



Figura 3: Doente felina com descarga ocular purulenta diagnosticada com conjuntivite no CHVG (fotografia da autora).

folículos linfóides. Nos felinos se se apresentarem com simbléfaro (Figura 4) é indicativo de infecção prévia por FHV-1.⁵⁵⁻⁵⁸



Figura 4: Doente felino diagnosticado com simbléfaro no CHVG (fotografia da autora).

O diagnóstico é atingido pela associação dos sinais clínicos, exclusão de diagnósticos diferenciais e mesmo pela resposta ao tratamento. Para vírus e bactérias estão descritos métodos por testagem de Ac's por imunofluorescência, isolamento de vírus, PCR e avaliação citológica. É importante a realização de testes oftalmológicos em simultâneo para diagnosticar ou descartar outras afeções oculares (ex.: teste de Schirmer – QCS).^{56,58}

A conjuntivite deve ser tratada consoante a sua etiologia ou causa primária. Em conjuntivites herpéticas podem ser utilizados tratamentos tópicos (ex.: trifluridina 1%, idoxuridina 0,1% ou vidarabina 3% – q4-6h durante 21 dias) ou sistémicos (famciclovir 90 mg/kg q8h durante 21 dias); deve também ser reduzido o *stress*, principalmente nos gatos. Nas bacterianas também pode ser tópico (pomadas ou gotas oculares) ou sistémico.^{55,58} Na conjuntivite alérgica devem ser evitados os alergénios e pode-se recorrer à hipossensibilização ou tratamento tópico com glucocorticoides (utilizar com precaução nos felinos) e/ou anti-histamínicos. Se houver indicação a resolução cirúrgica deve ser efetuada.^{57,59} Se a causa primária da doença for resolvida a conjuntivite será tratada, se não é provável a sua reincidência especialmente na espécie felina após eventos *stressantes*.^{57,58}

2.2.2.11. Oncologia

Avaliando a Tabela 14, relativa à especialidade médica de oncologia onde se registou um total de 57 casos, é possível verificar uma maior ocorrência da neoplasia mamária com Fr (%) de 8,77% e do carcinoma das células escamosas com Fr (%) de 7,02%.

Tabela 14: Distribuição da casuística na especialidade médica de Oncologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Oncologia	Fip		Fi	Fr (%)
	Cães	Gatos		
Adenocarcinoma mamário	0	1	1	1,75%
Adenoma	1	0	1	1,75%
Carcinoma	das células escamosas	0	4	7,02%
	hepático	1	0	1,75%
	tubular mamário	0	1	1,75%
	mamário	1	1	3,51%
	prostático	1	0	1,75%
	pulmonar	1	0	1,75%
Cistoadenoma hepático	0	1	1	1,75%
Epitelioma das glândulas hepatoides	1	0	1	1,75%
Epitelioma das glândulas sebáceas	1	0	1	1,75%
Fibroma	1	0	1	1,75%

Tabela 14: Distribuição da casuística na especialidade médica de Oncologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%) [continuação]

Oncologia		Fip		Fi	Fr (%)
		Cães	Gatos		
Hamartoma	colagenoso	1	0	1	1,75%
	fibroanexial sebáceo	1	0	1	1,75%
Hemangiossarcoma	cardíaco	1	0	1	1,75%
	esplênico	1	0	1	1,75%
Histiocitoma cutâneo		2	0	2	3,51%
Insulinoma		1	0	1	1,75%
Linfoma	intestinal	0	3	3	5,26%
	multicêntrico	2	0	2	3,51%
	renal	0	1	1	1,75%
Lipoma subcutâneo		3	0	3	5,26%
Mastocitoma cutâneo		3	0	3	5,26%
Melanoma oral		1	0	1	1,75%
Mielolipomas	esplênicos	1	0	1	1,75%
	hepáticos	0	1	1	1,75%
Neoplasia	hepática	2	0	2	3,51%
	intestinal	0	3	3	5,26%
	mamária	2	3	5	8,77%
	pulmonar	0	1	1	1,75%
	renal	0	1	1	1,75%
	tiroide/paratiroide	1	0	1	1,75%
	uterina	0	1	1	1,75%
Osteossarcoma		1	0	1	1,75%
Tricoblastoma		0	1	1	1,75%
Tumor das células de Leydig		1	0	1	1,75%
Tumor misto benigno da glândula mamária		2	0	2	3,51%
TOTAL		34	23	57	100,00%

Os insulinomas são tumores funcionais das células β pancreáticas localizadas nas ilhotas de Langerhans que produzem e secretam insulina, sendo na grande maioria malignos. O insulinoma, apesar de raro, é dos tumores neuroendócrinos pancreáticos mais comuns nos animais de companhia, especialmente na espécie canina. Tendem a ser diagnosticados em animais mais idosos, sendo que nos cães existe uma maior tendência em raças de médio a grande porte e uma idade média entre os oito e os dez anos. A sua etiologia ainda é desconhecida e tendem a apresentar metástases nos linfonodos e fígado (mais comum).⁶¹⁻⁶³

Animais com este tipo de tumor vão apresentar sinais clínicos episódicos e repetitivos ao longo do tempo consistentes com hipoglicemia/neuroglicopenia e/ou concentrações sanguíneas altas de catecolaminas que tendem a agravar com o exercício, excitação e jejum podendo mesmo levar à morte. Podem apresentar-se com: convulsões, fraqueza, depressão, demência, colapso, fraqueza ou paresia dos posteriores, ataxia, fasciculações musculares, letargia, alterações comportamentais, neuropatia periférica, polifagia, poliúria (PU)/polidipsia (PD),

aumento de peso ou coma. Se a neoplasia causar obstrução biliar ou disfunção hepática, primariamente ou por metastização, leva ao aparecimento de icterícia. Casos em que os animais se conseguem adaptar às baixas concentrações de glucose ao longo do tempo apresentam-se assintomáticos.^{61,63}

Um diagnóstico presuntivo pode ser feito através do reconhecimento dos sinais clínicos, de evidências analíticas e de imagiologia, após exclusão de outros diferenciais de hipoglicemia. Clinicamente um diferencial de insulinoma deve surgir se seguir a tríade de Whipple: glicemia subnormal, sinais clínicos de hipoglicemia e sinais clínicos reversíveis após a resolução da hipoglicemia. Analiticamente o indício mais consistente é a hipoglicemia (<70 mg/dL). Medições da concentração de frutamina podem ser úteis como indicador de hipoglicemia crônica. Com maior relevância devem ser relacionados os valores normais ou elevados nas medições da concentração sérica de insulina na presença de hipoglicemia quando esta atinge valores de <60 mg/dL. Em alternativa existem estudos que indicam outros métodos ainda não totalmente comprovados como o rácio insulina:glucose, teste de tolerância ao glucagon e teste de tolerância à glucose oral.^{61,63} A imagiologia é parte integrante não apenas do diagnóstico, mas para o estadiamento, localização de lesões e avaliação pré-cirúrgica. Na ecografia são identificadas massas pancreáticas esféricas ou lobulares hipoecoicas e possíveis metástases. A tomografia computadorizada (TC) deve ser realizada não só para avaliação da neoplasia, mas para a identificação de metástases, principalmente a nível hepático e pulmonar. Em alternativa três projeções radiográficas torácicas devem ser avaliadas. Um diagnóstico definitivo é obtido por citologia ou histopatologia.^{61,63}

Todos os doentes devem receber tratamento médico previamente à cirurgia, com o objetivo de reverter e controlar os sinais clínicos relacionados com a hipoglicemia e melhorar a estabilidade anestésica. Na crise hipoglicémica deve ser administrada dextrose 25% em bólus (1 mL/kg IV em 10min); após estabilização a fluidoterapia IV deve ser suplementada com dextrose 5-10%. Na terapêutica aguda devem ser utilizados fármacos que promovam o aumento da glicemia e/ou inibam a atividade ou produção da insulina: glucocorticoides (dexametasona, prednisona ou prednisolona – 0,5 mg/kg IV em 6h e depois q12-24h); glucagon em infusão contínua (5 ng/kg/min inicialmente e depois dependendo dos valores da glicemia até dose máxima de 13 ng/kg/min) ou octreotido (20-40 µg/kg q8-12h subcutâneo – SC). Como terapêutica crônica ou paliativa – casos não candidatos a cirurgia por tumor não ressecável, doença avançada ou metastização generalizada e casos onde a cirurgia foi recusada – devem ser ponderados: glucocorticoides (prednisona 0,5 mg/kg q8-12h até 4-6 mg/kg/dia em casos refratários); diazóxido (5 mg/kg q12h PO até 40-60 mg/kg q12h); octreotido (2-4 µg/kg q8-12h SC) e quimioterapia (estreptozocina – 500 mg/m² q3semanas, aloxano ou toceranib). Também a dieta e o exercício devem seguir sempre indicações: alimentações q4-8h ou 4-6 vezes/dia com alimentos de teores elevados em proteínas, gorduras e carboidratos complexos evitando os açúcares simples; no caso de hipoglicemias em ambiente não hospitalar devem ser fornecidas PO fontes de açúcares rapidamente absorvíveis (mel, xarope de milho, xarope de ácer).^{61,63} A

resseção cirúrgica por laparotomia exploratória e posterior pancreatectomia parcial de massas pancreáticas e respetivas metástases, quando possível, raramente é curativa, mas é indicada mesmo se apenas de forma paliativa; está associada a maior tempo de vida, melhor controlo dos sinais clínicos e maior eficácia do tratamento médico.⁶¹ Maioritariamente os insulinosas são de pequenas dimensões e únicos, mas podem ser múltiplos e difusos.⁶⁴

O prognóstico para insulinosas a longo termo é de reservado a mau, uma vez que ao diagnóstico 50 a 100%⁶¹ dos animais apresenta metástases.^{61,64,65} Vai depender da terapêutica instituída e da presença ou ausência de metástase ao diagnóstico.^{61,63}

2.2.2.12. Ortopedia

Perante o exposto na Tabela 15, após acompanhados 60 casos em ortopedia, averigua-se que a fratura de rádio e ulna foi o processo mais visto com Fr (%) de 11,67% (n=7), sucedendo-se a luxação de patela com Fr (%) de 10% (n=6) e a claudicação aguda sem causa determinada com Fr (%) 8,33% (n=5). A espécie canina apresenta praticamente o dobro de casos da felina com Fip de 41 casos.

Tabela 15: Distribuição da casuística na especialidade médica de Ortopedia, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Ortopedia		Fip		Fi	Fr (%)
		Cães	Gatos		
Avulsão de vértebras coccígeas		0	1	1	1,67%
Claudicação aguda sem causa determinada		3	2	5	8,33%
Discoespondilose		2	1	3	5,00%
Discoespondilose deformante		1	0	1	1,67%
Displasia coxofemoral		2	0	2	3,33%
Fenda palatina traumática		0	1	1	1,67%
Fissura de rádio e ulna		1	0	1	1,67%
Fratura de	acetábulo	1	0	1	1,67%
	calcâneo	0	1	1	1,67%
	coxal	1	2	3	5,00%
	fémur	3	1	4	6,67%
	mandíbula	1	0	1	1,67%
	metacarpo(s)	1	2	3	5,00%
	metatarso(s)	0	1	1	1,67%
	rádio e ulna	4	3	7	11,67%
	tíbia e fíbula	2	1	3	5,00%
	úmero	1	0	1	1,67%
Luxação de	patela	6	0	6	10,00%
	sacroilíaca	1	0	1	1,67%
	tibiotársica	1	0	1	1,67%
Necrose assética da cabeça do fémur		2	0	2	3,33%
Osteoartrite	coxofemoral	1	0	1	1,67%
	femorotibiopatelar	1	0	1	1,67%
	umerorradioulnar	1	0	1	1,67%
Osteomielite		1	0	1	1,67%

Tabela 15: Distribuição da casuística na especialidade médica de Ortopedia, expressa em Fip, Fi e Fr (%) [continuação]

Ortopedia	Fip		Fi	Fr (%)
	Cães	Gatos		
Panosteíte	1	0	1	1,67%
Rotura do ligamento cruzado cranial	3	1	4	6,67%
Rotura dos ligamentos colaterais laterais tibiotársicos	0	1	1	1,67%
Subluxação coxofemoral	0	1	1	1,67%
TOTAL	41	19	60	100,00%

A panosteíte é uma doença inflamatória idiopática e autolimitante que afeta o tecido adiposo da medula óssea de ossos longos, levando à substituição temporária do tecido hematopoiético por tecido fibroso. Inicia-se com a degeneração dos adipócitos, ossificação intramembranosa e remodelação óssea que vai resultar em fibrose medular e formação de novo osso.^{66,67} Parece desenvolver-se devido a perturbações no aporte sanguíneo ou por pressões no endóstio – fase muito dolorosa. Várias hipóteses foram colocadas como etiologia deste mecanismo: dietas com excesso de proteína, excesso de cálcio, alergias, doenças autoimunes, metabólicas ou víricas, disfunções endócrinas, hemofilia, parasitismo e anomalias vasculares; ainda nenhuma foi provada como verdadeira. Até à data nunca foram isoladas bactérias de lesões por panosteíte.^{66,67} Esta doença afeta principalmente cães jovens (5 aos 12 meses) e de raças com um rápido crescimento, grandes a gigantes.^{66,67} Sabe-se também que existe um rácio macho:fêmea de 4:1.⁶⁶⁻⁶⁹

As lesões provocadas por esta doença podem ser únicas, afetar vários locais num único osso ou ser multifocais em vários ossos e pode afetar qualquer um dos membros.^{66,68} O membro torácico é até quatro vezes mais afetado que o pélvico, sendo os ossos mais frequentemente afetados a ulna, o rádio e o úmero, seguidos do fémur e da tíbia.^{66,67} Estas lesões apesar de poderem afetar qualquer parte da diáfise dos ossos longos muitas vezes originam-se e são mais pronunciadas perto do forâmen nutrício. É frequente existir um envolvimento ósseo sequencial com lesões que se resolvem em certos ossos enquanto se desenvolvem novas lesões noutros, e é raro que o mesmo osso seja afetado mais que uma vez.^{66,68,69} O sinal clínico mais frequente na panosteíte é o aparecimento agudo de uma claudicação que pode ir de ligeira a grave, com permanência variável. A dor, geralmente de ligeira a moderada, pode ser tão grave que leve à supressão de apoio no membro afetado (claudicação de grau 3 a 4, numa escala de 0 a 4).^{66,67} Esta doença tende a apresentar uma claudicação cíclica e recorrente com uma característica particular: um padrão migratório na claudicação acontece há medida que a doença regride num membro e começa a afetar outro.⁶⁷⁻⁶⁹ É importante ter presente que é possível o mesmo membro ser afetado mais que uma vez em diferentes ossos levando a uma claudicação mais prolongada no mesmo membro. Na anamnese é importante analisar a história clínica do animal para certificar a ausência de traumas.^{66,67} Ao exame físico uma forte resposta de dor pode ser induzida através de pressão digital profunda no osso longo afetado.⁶⁶

O diagnóstico pode ser alcançado radiograficamente e em análise conjunta com os sinais clínicos, exame físico, história clínica e exclusão de outros diagnósticos diferenciais de claudicação. As lesões radiográficas em diferentes ossos em simultâneo podem demonstrar diferentes fases da doença, podendo ser bastante subtis em fases iniciais. Numa fase inicial pode observar-se um aumento na opacidade da cavidade medular perto do forâmen nutrício; há medida que progride há uma alteração no padrão trabecular e um aumento na opacidade da superfície do endóstio da cavidade medular. Na fase intermédia as opacidades medulares ficam mais delineadas e coalescem; o endóstio e o padrão trabecular mostram um aspeto mais rugoso e espessado; pode ser vista uma reação ligeira no perióstio dando ao osso cortical uma aparência mais espessada. Numa fase mais tardia e avançada da doença a opacidade medular já se encontra resolvida; após a resolução por vezes a cavidade medular pode ficar com aparência mais luzente (oca) e também a reação no endóstio e no perióstio pode persistir.^{67,68,69} A gravidade e localização das lesões em exames radiográficos não estão necessariamente relacionados com a gravidade dos sinais clínicos apresentados pelo animal. Como alternativa, numa fase inicial e precoce da doença, pode ser realizada tomografia computadorizada (TC).^{66,67}

Pela natureza autolimitante da panosteíte o tratamento é apenas sintomático durante os episódios recorrendo à analgesia com AINE's ou, em casos mais graves, com opioides agonistas.^{66,67} Em casos refratários pode-se recorrer ao uso de corticoides, mas nunca como terapêutica de primeira linha.⁶⁶ Animais afetados podem ainda beneficiar de restrição no exercício e manter um controlo do peso.⁶⁷ O prognóstico para a panosteíte é excelente, apesar das recidivas não serem incomuns. Não se conhecem sequelas a longo termo que advenham desta doença.^{66,67}

2.2.2.13. Otorrinolaringologia

A Tabela 16 expõe as afeções acompanhadas em otorrinolaringologia, com um total de 31 casos. Novamente a espécie canina destaca-se nesta área com Fip de 21 casos. A doença predominante foi a otite externa que inclui: mista (bactérias e sobrecrecimento de *Malassezia spp.*) com Fr (%) de 25,81%, bacteriana com Fr (%) de 19,35% e com sobrecrecimento de *Malassezia spp.* com Fr (%) 12,90%.

Tabela 16: Distribuição da casuística na especialidade médica de Otorrinolaringologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Otorrinolaringologia		Fip		Fi	Fr (%)
		Cães	Gatos		
Estenose congénita bilateral das narinas		2	1	3	9,68%
Otite externa	bacteriana	4	2	6	19,35%
	com sobrecrecimento de <i>Malassezia spp.</i>	4	0	4	12,90%
	mista (bactérias e sobrecrecimento de <i>Malassezia spp.</i>)	6	2	8	25,81%
	otodécica (<i>Otodectes cynotis</i>)	0	1	1	3,23%
Otite interna		0	1	1	3,23%
Otohematoma		3	0	3	9,68%

Tabela 16: Distribuição da casuística na especialidade médica de Otorrinolaringologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%) [continuação]

Otorrinolaringologia		Fip		Fi	Fr (%)
		Cães	Gatos		
Pólipo auricular		0	1	1	3,23%
Rinite	bacteriana	1	1	2	6,45%
	granulomatosa fúngica e bacteriana	1	0	1	3,23%
Rinossinusite crônica felina		0	1	1	3,23%
TOTAL		21	10	31	100,00%

A rinossinusite crônica felina é uma doença relativamente comum e pode ser definida como uma inflamação da cavidade nasal e dos seios frontais com duração mínima de quatro semanas, intermitente ou contínua.⁷⁰ É sugerido que uma infecção vírica primária, sobretudo por FHV-1, danifique os turbinados e o epitélio da mucosa nasal comprometendo a imunidade local e predispondo a infecções secundárias recorrentes, uma vez que infecções primárias são raras – particularmente bacterianas. Pode afetar a espécie felina em qualquer idade mas é usualmente identificada em gatos jovens e adultos.⁷⁰⁻⁷³ Gatos afetados podem apresentar-se com descarga nasal unilateral, bilateral ou unilateral que progride para bilateral com aparência serosa (fase inicial), mucoide, mucopurulenta ou sanguinolenta – menos comum. Outros sinais clínicos comuns incluem espirros, estertores respiratórios e epífora. Se houver envolvimento da nasofaringe e/ou da laringe, geralmente por acumulação de secreções, podem apresentar engasgos, disфонia e espirro reverso. Em casos mais graves pode levar a dificuldade respiratória, letargia e inapetência. Conseqüentemente, por perda temporária da capacidade olfativa, existe hiporexia.⁷¹⁻⁷³ Além dos sinais clínicos também a história clínica é essencial, uma vez que os episódios podem estar associados a fatores de *stress* ou já terem sido administradas terapêuticas médicas sem sucesso e com recidivas. Também se deve apurar a duração e progressão dos sinais clínicos. Ao exame físico devem ser avaliados: simetria e dor facial, linfonodos submandibulares e retrofaríngeos e exame nasal, auricular e à cavidade oral.⁷¹⁻⁷³

Todos os indícios referidos são de extrema importância para estabelecer um diagnóstico definitivo, uma vez que este é basicamente feito por exclusão.⁷⁰ Fazendo referência apenas a alguns exemplos, podemos ter: um gato com epistaxis pode refletir defeitos na coagulação ou ter um corpo estranho, apesar de ser mais comum por neoplasia nasal ou infecção fúngica; alteração na natureza da descarga ou se progrediu de uni para bilateral pode ser sugestivo de doença dental progressiva, corpo estranho ou neoplasia.^{71,72} Seguidamente devem ser descartados outros diagnósticos diferenciais: corpos estranhos nasais, pólipos orofaríngeos ou nasais, FIV, FeLV, infecção fúngica, neoplasia intranasal, traumas, estenose nasofaríngea, doenças dentárias, rinite alérgica, entre outros. Para tal podem-se realizar radiografias, endoscopia, tomografia computadorizada (TC), citologias, lavagens nasais e biópsias.⁷¹⁻⁷³ Meios complementares de diagnóstico também podem ser aconselhados: análises bioquímicas, hemograma, serologia, cultura de exsudado, isolamento de vírus ou PCR. No entanto a sua interpretação pode ser problemática e resultados negativos não excluem a existência de infecção

devido a: agentes isolados podem pertencer à flora comensal, agentes que são difíceis de isolar ou intermitentes e prevalências altas em animais sem doença, vacinados e seropositivos.⁷¹⁻⁷⁴

A rinossinusite crónica felina pode ser gerida, mas não curada, não existindo um tratamento definitivo mas sim multimodal que visa controlar os sinais clínicos, melhorar a qualidade de vida e prevenir a extensão da doença. Se houver isolamento bacteriano, com cultura e TSA, é necessária antibioterapia muitas vezes por períodos de tempo prolongados indo até às seis a oito semanas (ex.: doxiciclina 10 mg/kg q24h PO, amoxicilina e ácido clavulânico 12,5-20 mg/kg q8-12h PO). O tratamento antivírico é controverso, uma vez que a maioria dos fármacos são virostáticos e não virucidas, mas o uso de interferão ω pode ser uma opção (1 Mega Unidade/kg q24-48h SC). Pelo carácter inflamatório é indicado o uso de AINE's (piroxicam 0,3 mg/kg q48-72h PO, meloxicam 0,1 mg/kg q24h PO), ou em alternativa o uso de corticoterapia (prednisolona 0,5 mg/kg q24h PO). Para melhorar o fluxo de ar nasal recomenda-se nebulizações com solução salina estéril – pode-se adicionar antibioterapia ou corticoterapia inalatória – ou utilizar humidificadores. Em adição pode-se utilizar descongestionantes: oximetazolina 0,025% uma gota/narina q24h no máximo três dias ou xilometazolina 0,05% uma gota/narina q24h no máximo três dias. O uso de anti-histamínicos é mais benéfico no caso de infiltrados linfoplasmocitários (difenidramina 2-4 mg/kg q6-8h PO, clemastina 0,1 mg/kg q12h PO, hidroxizina 2 mg/kg q8-12h PO).^{70-72,75} Sob anestesia geral também se pode recorrer a lavagens nasais com solução salina estéril aquecida. Em casos mais graves a cirurgia pode ser ponderada (ablação dos seios, turbinectomia ou desbridamento de material crónico).⁷¹⁻⁷³ O prognóstico de gatos diagnosticados com rinossinusite crónica é reservado dado a ser uma doença que raramente tem cura e as recidivas serem bastante comuns.⁷⁰⁻⁷³

2.2.2.14. Pneumologia

Na especialidade médica de pneumologia – dados representados na Tabela 17 – sobressaem-se os casos de derrame pleural com Fr (%) de 28,57% e registando apenas um caso na espécie canina; segue-se a pneumonia bacteriana com Fr (%) de 16,67% e o pneumotórax com Fr (%) 9,52%.

Tabela 17: Distribuição da casuística na especialidade médica de Pneumologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Pneumologia	Fip		Fi	Fr (%)
	Cães	Gatos		
Asma felina	0	3	3	7,14%
Bronquite crónica	2	0	2	4,76%
Colapso traqueal	1	0	1	2,38%
Contusão pulmonar	2	1	3	7,14%
Derrame pleural	1	11	12	28,57%
Edema pulmonar	2	1	3	7,14%
Hemotórax	1	0	1	2,38%
Hepatização pulmonar	1	0	1	2,38%
Pneumonia por aspiração	1	1	2	4,76%

Tabela 17: Distribuição da casuística na especialidade médica de Pneumologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%) [continuação]

Pneumologia	Fip		Fi	Fr (%)
	Cães	Gatos		
bacteriana	3	4	7	16,67%
Pneumotórax	2	2	4	9,52%
Quilotórax	0	1	1	2,38%
Traqueíte não infecciosa	1	0	1	2,38%
Traqueobronquite	0	1	1	2,38%
TOTAL	17	25	42	100,00%

No colapso traqueal há uma redução no diâmetro do lúmen da traqueia caracterizada por um achatamento dorsoventral dos anéis traqueias e prolapso da membrana traqueal para o lúmen. É uma causa comum de tosse na espécie canina afetando em maior número cães adultos e geriátricos e raças *toy* ou pequenas, sendo rara em raças grandes e na espécie felina.⁷⁶⁻⁷⁹ A sua etiologia é complexa e ainda pouco conhecida e muito provavelmente é multifatorial com fatores primários e secundários que desempenham um papel na progressão da doença e no desenvolvimento de sinais clínicos.⁷⁶⁻⁷⁸ Sabe-se que existe uma degeneração dos anéis cartilágeos traqueais devido a reduzidos conteúdos de glicosaminoglicanos (sulfato de condroitina) e glicoproteínas na cartilagem hialina que formam estes anéis traqueais; estas mudanças estruturais na matriz da cartilagem em conjunto com a incapacidade de reter água levando ao seu reduzido conteúdo promovem uma menor capacidade traqueal de manter uma rigidez funcional proporcionando uma tendência ao colapso.^{76,79} Cerca de 25% dos cães afetados apresenta sinais aos seis meses de idade, sustentando uma possível origem congénita.⁷⁶ Outros fatores como compressão extrínseca, inflamação crónica e alterações nas fibras elásticas da membrana e ligamentos anelares traqueias são possibilidades a considerar.⁷⁶⁻⁷⁹

Esta doença é progressiva e há medida que a cartilagem enfraquece a permeabilidade do lúmen traqueal fica cada vez mais comprometida levando a membrana traqueal dorsal (muscular) a afundar no lúmen. Estas alterações podem ser focais ou generalizadas e afetam a traqueia cervical, torácica ou ambas.⁷⁶⁻⁷⁸ Concomitantemente em 45 a 83% dos doentes⁷⁸ existe colapso dos principais brônquios e bronquíolos (broncomalácia) uma vez que a pressão extraluminal ao exceder a intraluminal leva ao colapso das vias aéreas.^{76,78} Durante um ciclo respiratório as alterações sentidas na pressão levam ao colapso da traqueia cervical na inspiração e da torácica na expiração. Vários fatores contribuem secundariamente para o agravamento desta doença e para a exacerbação dos sinais clínicos: substâncias irritantes para as vias aéreas, calor, humidade, doenças ou infeções respiratórias, paralisia da laringe, síndrome obstrutivo das vias aéreas dos braquicéfalos, cardiomegalia e obesidade.⁷⁶ Adicionalmente, colapsos dinâmicos vão perpetuar a inflamação e edema traqueal e alteram o mecanismo mucociliar levando ao aumento da produção e acumulação de secreções mucosas nas vias aéreas.^{76,78}

O colapso traqueal é classificado em percentagem (%) com base na redução do tamanho do lúmen traqueal: grau I – redução de 25%, grau II – redução de 25 a 50%, grau III – redução de 50 a 75% e grau IV – redução de 75 a 100%.^{76,78} Animais afetados exibem uma tosse inicialmente seca, intermitente, paroxística e sonoramente caracterizada pela semelhança a uma buzina ou um ganso que piora progressivamente e pode iniciar-se ou ser exacerbada por: excitação, exercício, puxar da trela com coleira, ato de comer ou beber e *stress*. A sua duração é muito variável. Numa fase mais avançada vários graus de dificuldade respiratória podem ser notados, potencialmente evoluindo para dispneia, cianose e colocando em perigo a vida do doente. Ao exame físico a palpação da traqueia pode eliciar a tosse e ser possível sentir o achatamento dos anéis traqueais; na auscultação traqueal podem-se revelar estridores.^{76,77,79,80} A imagiologia é a chave para o diagnóstico definitivo e indica a gravidade e localização da doença. O diagnóstico pode ser alcançando por radiografia, mas a extensão da doença não é verdadeiramente representada (Figura 5), sendo a fluoroscopia preferível. O método de eleição e que permite a visualização e avaliação direta é a traqueoscopia.⁷⁶⁻⁷⁹



Figura 5: Radiografia cervical e torácica de um cão acompanhado pela autora com diagnóstico de colapso traqueal no CHVG (imagem cedida pelo CHVG).

O tratamento médico deve seguir um plano terapêutico que considere a localização e gravidade da doença e dos sinais clínicos. Para redução da tosse podem ser utilizados agentes antitússicos (hidrocodona 0,22 mg/kg q6-12h, codeína 0,5-2 mg/kg q12h, butorfanol 0,5-1 mg/kg q6-12h, atropina 0,2 mg/kg q12h). Broncodilatadores estão indicados por reduzirem a pressão intratorácica durante a expiração e o colapso traqueal expiratório (ex.: teofilina 15-20 mg/kg q12-24h). Como agentes anti-inflamatórios podem-se administrar AINE's ou corticosteroides (sistêmicos – prednisona ou prednisolona 0,5 mg/kg q12h PO com desmame até à dose mínima eficaz, inalatórios/locais – fluticasona 125-250 µg q12h). Mediante cultura e TSA, se houver infecção respiratória, administrar antibioterapia. Num animal dispneico em emergência médica deve ser administrada oxigenoterapia, ambiente calmo, fresco e com pouca humidade e terapêutica com butorfanol (0,2 mg/kg intramuscular – IM, SC ou IV) e/ou acepromazina (0,01-0,03 mg/kg IM ou IV).^{76,77} Após exploradas as terapêuticas médicas e estas falharem em controlar os sinais clínicos, animais com colapso de grau dois ou superior são possíveis candidatos a tratamento cirúrgico com o objetivo de melhorar a anatomia traqueal e permitir um aumento no fluxo de ar sem perturbar a função mucociliar. O tratamento cirúrgico não é curativo do colapso e a continuação da terapêutica médica é muitas vezes necessária. Fundamentalmente estão disponíveis dois tipos de próteses cirúrgicas: anéis extraluminais traqueais ou *stents* intraluminais. Os anéis extraluminais preferenciais são anéis em forma de C individuais (taxa de sucesso entre 75 a 89%)⁷⁶; estas próteses têm a vantagem de não interferir com a função mucociliar mas as complicações são frequentes e é mais aconselhável para colapsos

extratorácicos/cervicais. Os *stents* intraluminais são colocados através de procedimentos minimamente invasivos guiados por fluoroscopia; a consequência mais comum é a formação de tecido inflamatório traqueal em excesso (28 a 33% dos casos)⁷⁶ – este tecido responde rápido a corticoterapia (prednisolona 2 mg/kg/dia com desmame até à dose mínima eficaz ao longo de seis a oito semanas) – ou em casos mais graves com tecido de granulação em excesso este pode ser removido por endoscopia.⁷⁶

Apesar de ser uma doença tratável medicamente tem sempre risco de progredir ao longo do tempo ou tornar-se refratário ao tratamento pelo que o prognóstico destes doentes vai depender da gravidade e progressão da doença e dos fatores de variação individual.^{76,77}

2.2.2.15. Teriogenologia e Neonatologia

Analisando os casos acompanhados em teriogenologia e neonatologia demonstrados na Tabela 18, com Fr (%) de 28,13% (n=9) sobressai a piómetra aberta. Os cães foram a espécie que mais se registou nesta área (Fip de 21 casos).

Tabela 18: Distribuição da casuística na especialidade médica de Teriogenologia e Neonatologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Teriogenologia e Neonatologia	Fip		Fi	Fr (%)	
	Cães	Gatos			
Criptorquidismo	1	2	3	9,38%	
Fimose por estenose prepucial adquirida	0	1	1	3,13%	
Hidrômetra	0	1	1	3,13%	
Hiperplasia benigna da próstata (HBP)	3	0	3	9,38%	
Hiperplasia com prolapso vaginal (tipo II)	1	0	1	3,13%	
Hiperplasia endometrial quística	2	1	3	9,38%	
Mumificação fetal	0	1	1	3,13%	
Ovários poliquísticos	2	1	3	9,38%	
Piómetra	aberta	6	3	9	28,13%
	do coto uterino	1	0	1	3,13%
	roturada	0	1	1	3,13%
Prostatite	2	0	2	6,25%	
Pseudogestação	2	0	2	6,25%	
Quisto prostático	1	0	1	3,13%	
TOTAL	21	11	32	100,00%	

A hiperplasia com prolapso vaginal é a protrusão de tecido vaginal edemaciado para e/ou pela vulva. É uma doença mais frequente em fêmeas jovens (inferior aos dois a três anos de idade), raças braquicefálicas e raças de grande porte durante a fase folicular dos três primeiros estros.⁸¹⁻⁸³ Existe uma forte suspeita de enfraquecimento do tecido perivulvar hereditário.⁸¹ Esta hiperplasia e prolapso ocorre por uma resposta exagerada aos estrogénios que leva ao edema e subsequente prolapso da vagina para o lúmen ou, em casos mais graves, pelos lábios vulvares durante o pró-estro e o estro – em situações normais regride no diestro (fase lútea).⁸¹⁻⁸³ Tem origem no chão vaginal cranialmente à papila uretral pelo que, após a existência de uma massa

prolapsada, o orifício uretral externo pode ser visto na superfície ventral do tecido prolapsado.^{81,83} É de realçar que cada animal tem variações individuais na sua sensibilidade aos estrogénios.⁸²

Clinicamente podem ser identificadas três fases/tipos de hiperplasia vaginal: tipo I – eversão ligeira a moderada do chão da vagina sem protrusão do tecido vaginal; tipo II – prolapso do chão cranial e das paredes laterais vaginais pelos lábios vulvares (massa em forma de pera

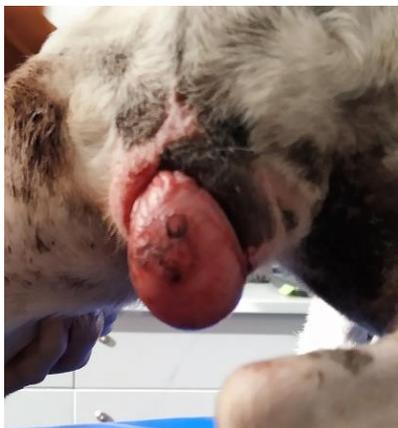


Figura 6: Hiperplasia com prolapso vaginal tipo II numa doente canina no CHVG (fotografia da autora).

ou língua – Figura 6); e tipo III – prolapso de toda a circunferência vaginal, edematosa e volumosa com um lúmen na abertura vulvar (massa em forma de *donut*).⁸¹⁻⁸³ Ao exame físico, se visível, observa-se uma massa prolapsada, eritematosa, não dolorosa e lisa.^{82,83} Esta condição propicia ao desenvolvimento de vaginites, falha no acasalamento e, se for o caso, trauma dos tecidos expostos.^{82,84} O diagnóstico desta doença é feito através da história clínica e sinais clínicos. De forma a complementar ou confirmar pode-se realizar citologia vaginal para confirmação da fase do ciclo éstrico (pró-estro ou estro) ou histopatologia.⁸²⁻⁸⁴ É igualmente importante descartar

diagnósticos diferenciais – verdadeiro prolapso vaginal, neoplasia vaginal, neoplasia uretral ou prolapso traumático.^{81,84}

O tratamento desta afeção depende do tipo de hiperplasia/prolapso presente e passa pela remoção do estímulo e/ou remoção da massa. No tipo I normalmente há uma regressão espontânea no fim do estro, quando a concentração dos estrogénios baixa.^{84,85} No tipo II é possível a tentativa com terapêutica hormonal (GnRH – hormona libertadora de gonadotrofinas – induz a libertação da hormona luteinizante que aumenta a progesterona sérica) ou a excisão cirúrgica da massa; estas práticas são mais comuns em animais destinados à reprodução.⁸²⁻⁸⁴ No tipo III é recorrente a necessidade de terapêutica cirúrgica que inclui a excisão da massa e ovariectomia (OVH); pode ser necessária episiotomia ou vulvoplastia – tratamento de eleição e que não apresenta recidivas.^{81,82,84} A redução manual e colocação de suturas não é recomendado pelo risco elevado do desenvolvimento de trauma perivulvar. Até ao momento da resolução definitiva deve-se manter a massa prolapsada limpa e intacta com a colocação de colar isabelino na doente, limpezas com solução salina ou antisséptica diluída e aplicação de creme protetor lubrificante de modo a minimizar a secagem da mucosa exposta.⁸³⁻⁸⁵

2.2.2.16. Toxicologia

Na área da toxicologia, retratada na Tabela 19, apenas foram acompanhados um total de dez casos, com a espécie canina a representar a maior parte com Fip de sete casos e a felina apenas com um Fip de três casos. As intoxicações mais registadas foram por acetaminofeno com Fr (%) 30% (n=3) e por organofosforados com Fr (%) de 20% (n=2).

Tabela 19: Distribuição da casuística na especialidade médica de Toxicologia, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Toxicologia	Fip		Fi	Fr (%)
	Cães	Gatos		
Acetaminofeno	2	1	3	30,00%
Estrelícias (<i>Strelitzia reginae</i>)	1	0	1	10,00%
Ibuprofeno	0	1	1	10,00%
Messalazina	1	0	1	10,00%
Organofosforados	1	1	2	20,00%
Rodenticidas anticoagulantes	1	0	1	10,00%
Teobromina	1	0	1	10,00%
TOTAL	7	3	10	100,00%

A intoxicação por rodenticidas anticoagulantes é comum na espécie canina. Existem os de primeira geração com atuação rápida e duração curta com tempo de meia-vida mais curto (<24h) – menor toxicidade – e os de segunda geração com atuação mais rápida e duradoura com tempo de meia-vida mais longo (até seis dias) – maior toxicidade – e ambos atuam interferindo na produção dos fatores de coagulação.^{86,87} Existem fatores de coagulação e proteínas anticoagulantes que são dependentes da vitamina K₁: o fator II, VII, IX e X e as proteínas C e S. A vitamina K₁ tem um papel fundamental na hemostase: é ativada via redução hepática e os fatores de coagulação sintetizados na sua forma inativada no fígado para se ativarem requerem a vitamina K₁.⁸⁶⁻⁹⁰ Estes rodenticidas vão inibir a redutase que ativa a vitamina K₁ levando à sua depleção e, conseqüentemente, há uma diminuição na produção dos fatores de coagulação ativados. O fator II tem um tempo de meia-vida de aproximadamente dois dias, o VII de seis horas, o IX de 14h e o X de 16h. Desta forma, nas primeiras 24 a 72h pós-ingestão do tóxico o animal geralmente não apresenta sinais clínicos, apenas dentro de três a cinco dias vão surgir à medida que os fatores de coagulação são lentamente esgotados – altura em que se podem desenvolver hemorragias (coagulopatia).^{86,87,90}

Os animais intoxicados com estes rodenticidas podem apresentar-se numa fase inicial assintomáticos ou mais tardiamente sintomáticos ligeiros ou com hemorragia ativa.⁸⁶ Frequentemente apresentam-se com letargia, fraqueza, intolerância ao exercício, palidez, epistaxis, tosse, dispneia e anemia. Se houver hemorragia esta pode ser: pulmonar (hemoptise), gastrointestinal (melena, hematoquézia), hematúria, articular – causando claudicação, epidural ou subdural – causando paresia ou paralisia, cerebral – causando convulsões, do timo, peritraqueal ou laríngea – causando obstrução das vias aéreas superiores (dispneia), hifema, por orifícios ou equimoses. Pode também levar ao colapso agudo por hemorragia aguda grave e provocar distensão abdominal, sons cardíacos e pulmonares abafados, exoftalmia ou hematomas subcutâneos.⁸⁶⁻⁸⁸ O diagnóstico é baseado na história clínica, sinais clínicos compatíveis e análises que indiquem coagulopatia. Alterações mais presentes nas análises são anemia, trombocitopenia e hipoproteïnemia.⁸⁶ Provas de coagulação são essenciais e, uma vez que o fator VII é o primeiro a ser afetado e este leva ao aumento do tempo de protrombina (TP),

este é o indicador mais precoce aconselhável para analisar numa fase inicial – aumenta mesmo antes do aparecimento de sinais clínicos (aumenta em 24 a 72 horas pós-exposição). Outras provas de coagulação também podem ser feitas, pois há medida que os outros fatores de coagulação sofrem depleção também o tempo de tromboplastina parcial ativada e o tempo de coagulação ativada aumentam (a partir das 72 horas pós-exposição).⁸⁶⁻⁸⁸ A radiografia e/ou ecografia são úteis para identificar a origem da hemorragia.⁸⁷

O tratamento varia consoante o tempo que passou desde que o animal foi exposto ao tóxico e se existe coagulopatia ou hemorragia ativa. No caso de ingestão aguda há mais de quatro horas deve realizar-se uma análise de base ao TP e nova análise 48 a 72 horas pós-exposição, sendo esta a que servirá de guia, mantendo o animal sob vigilância: se o TP estiver normal não há necessidade de tratamento e deve-se apenas manter a vigilância mas se estiver aumentado terapêutica com vitamina K₁ (2,5-5 mg/kg q12h PO durante 4 semanas) tem de ser iniciada e deve ser avaliada a necessidade de transfusão de plasma; após as quatro semanas de tratamento deve ser realizada nova análise ao TP 48 a 72 horas após a última dose de vitamina K₁ – se normal cessa o tratamento, se aumentado prolonga o tratamento mais duas semanas e vai-se repetindo este procedimento cíclico até haver normalização. No caso de ingestão aguda há menos de quatro horas procede-se à descontaminação gástrica com indução de emese: nos cães com apomorfina ou em último recurso com peróxido de hidrogénio 3% PO, nos gatos com xilazina ou com dexmedetomidina; com administração de carvão ativado 2-5 g/kg PO (se diluído usar 1 g para cada 5-10 mL de água); e com posterior administração de catárticos (sorbitol 70% 1-2 mL/kg PO, sulfato de sódio 250 mg/kg PO) – neste caso o médico veterinário, após analisar o risco, decide se aguarda pelo TP para averiguar a necessidade de terapêutica com vitamina K₁ ou se a inicia logo, com posterior repetição de análises e terapêutica em procedimento cíclico referido anteriormente (se foi administrado carvão ativado a terapêutica com vitamina K₁ só pode ser iniciada quatro horas depois).^{86-88,90,91}

Em hemorragias ativas é essencial a estabilização do doente com fluidoterapia IV, se necessário oxigenoterapia e repouso em jaula para reduzir o exercício e prevenir traumas. Deve ser iniciada terapêutica com vitamina K₁ (5 mg/kg IV, SC ou IM). Num doente que não apresente anemia é fundamental a transfusão de plasma fresco congelado ou, em alternativa, plasma congelado (10 mL/kg). Em doentes anémicos, para além da transfusão de plasma, ponderar a transfusão de concentrado de eritrócitos (Figura 7); se apenas houver disponível sangue total é uma alternativa viável (20 mL/kg). Se hemotórax ou hemoabdómen estiverem presentes é possível considerar a autotransfusão em casos de emergência, sendo necessária transfusão adicional de



Figura 7: Doente canino com intoxicação por rodenticidas anticoagulantes a receber transfusão sanguínea no CHVG (fotografia da autora).

plasma; deve-se ter em conta os riscos associados a este procedimento médico. Após a estabilização deve ser continuada a terapêutica com vitamina K₁ (2,5 mg/kg SC q12h) durante quatro semanas, mudando para PO assim que possível e posteriormente efetuar análise ao TP e avaliar a terapêutica conforme o mesmo procedimento cíclico.^{86-88,91-93} Após o início da terapêutica com vitamina K₁ em doentes com hemorragia, para um tratamento totalmente eficaz e ponderado, é importante ter presente que esta não tem efeito direto na coagulação e para que a síntese de fatores de coagulação clinicamente relevantes ocorra requer três a 48 horas.^{86,87,92} Relativamente à terapêutica com vitamina K₁ é de referir os riscos associados e cuidados a ter nas diferentes vias de administração, particularmente se coagulopatias estiverem presentes: por via IV existe risco de formação de hematomas, hemorragia e reação anafilática; IM e SC pode haver risco de hemorragia (hematoma); PO é a via ideal, exceto em animais com má absorção ou vômitos, pois aumenta a biodisponibilidade (principalmente se administrada com comida – ideal) e nesta via a vitamina K₁ fica imediatamente disponível.^{86-88,92}

Animais exposto a rodenticidas anticoagulantes têm um prognóstico excelente se forem tratados antes do desenvolvimento de sinais clínicos. Se coagulopatias e hemorragias estiverem presentes varia de reservado a bom, dependendo do local e gravidade da hemorragia.⁸⁶⁻⁸⁸

2.2.2.17. Traumatologia e Urgências

No âmbito da traumatologia e urgências, área representada pela Tabela 20, o trauma de tecidos moles foi o mais registado com Fr (%) de 33,33% (n=11). Seguidamente está o politraumatismo por queda em altura com Fr (%) 21,21% (n=7) seguido do por atropelamento com Fr (%) 18,18% (n=6). Em menor número, com apenas um caso acompanhado na espécie felina, encontra-se a hérnia diafragmática traumática com Fr (%) 3,03%.

Tabela 20: Distribuição da casuística na especialidade médica de Traumatologia e Urgências, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Traumatologia e Urgências	Fip		Fi	Fr (%)	
	Cães	Gatos			
Convulsões pontuais sem etiologia diagnosticada	3	0	3	9,09%	
Hérnia diafragmática traumática	0	1	1	3,03%	
Politraumatismo por	atropelamento	4	2	6	18,18%
	lutas ou mordeduras	3	2	5	15,15%
	queda em altura	1	6	7	21,21%
Trauma de tecidos moles	4	7	11	33,33%	
TOTAL	15	18	33	100,00%	

A hérnia diafragmática traumática é descrita quando há a perda da continuidade do diafragma e conseqüente protrusão de conteúdo abdominal para a cavidade torácica (pleuroperitoneal).^{94,95} Estas hérnias podem ocorrer por trauma direto (mais raro) ou indireto – trauma brusco na cavidade abdominal.^{94,96,97} O abdómen ao ser comprimido fica sujeito a um aumento na pressão que vai ser transmitida à cavidade torácica através do diafragma; se a glote se encontrar aberta o ar existente nos pulmões escapa tornando desiguais as pressões através

do diafragma e a maior pressão abdominal origina a sua rotura.^{94,98} As roturas diafragmáticas geralmente envolvem as porções musculares costais do diafragma.⁹⁴ Com base na localização destas roturas é possível a sua categorização em: circunferenciais (40%), radiais (40%) ou por combinação das duas (20%).⁹⁴ As hérnias diafragmáticas traumáticas têm maior tendência a ocorrer do lado direito do diafragma, porém a localização da rotura vai depender da área em que ocorre o impacto e da posição do animal na altura do mesmo.^{94,96} O seu conteúdo é comum corresponder à localização da rotura diafragmática. Os órgãos mais frequentemente encontrados herniados são o fígado (88%)⁹⁴, o intestino delgado e o estômago.^{94,96,98}

Sinais clínicos apresentados vão resultar da combinação da localização da rotura, dos órgãos herniados e do dano visceral. Existem casos onde as hérnias são apenas alterações acidentais e o animal permanece assintomático – crónicas (duração superior a duas semanas). Sintomatologia não específica inclui intolerância ao exercício, disfagia, anorexia, perda de peso e letargia/depressão. Casos mais graves apresentam sinais respiratórios (dispneia); gastrointestinais (vómitos, dilatação gástrica, diarreia, constipação); choque ou arritmias – agudas.^{94,96,97} O diagnóstico presuntivo é feito pela associação da sintomatologia e pelos sinais ao exame físico: magreza, palpação abdominal que sugere falta de vísceras abdominais, ausência de sons pulmonares e sons cardíacos abafados.^{96,98} Radiograficamente, principalmente em projeções laterais, identifica-se um contorno diafragmático incompleto; radiopacidade de tecidos moles aumentada com ou sem vísceras abdominais com gás no seu interior na cavidade torácica ou derrame pleural.^{94,96,98} Ecograficamente observa-se conteúdo abdominal no tórax e perda da linha diafragmática.^{94,96} Um meio mais sensível é a peritoneografia (injeção de contraste radiográfico na cavidade peritoneal) e na existência de hérnia vai haver migração do contraste para a cavidade torácica.^{95,96}

O tratamento é cirúrgico e passa pela reparação cirúrgica da hérnia – herniorrafia – após estabilização cardiovascular e pulmonar do doente (aproximadamente um a quatro dias antes da cirurgia) e terapêutica adjuvante necessária.⁹⁶ O objetivo da herniorrafia é a redução das vísceras deslocadas e a reparação do defeito diafragmático. Cirurgia de urgência deve ser realizada quando existe aprisionamento e estrangulamento de um órgão oco distendido (estômago) no tórax, obstrução do trato gastrointestinal, aprisionamento visceral com comprometimento vascular ou se há a incapacidade de estabilizar o doente.^{94,96-98}

Tanto em hérnias diafragmáticas traumáticas agudas ou crónicas que sejam tratadas são reconhecidas boas taxas de sobrevivência (82 a 89%)^{97,97,98} As agudas têm uma menor taxa de sobrevivência e as mortes que ocorrem são relacionadas com complicações associadas à anestesia e à cirurgia em doentes ainda instáveis.⁹⁸ Nas crónicas as mortes estão relacionadas com o comprometimento crónico dos órgãos, existência de adesões entre estruturas torácicas e abdominais ou por complicações pós-operatórias.^{96,97}

2.2.3. Clínica Cirúrgica

A área da clínica cirúrgica apresenta um total de 154 casos, demonstrados na Tabela 21, e esta encontra-se dividida por quatro respetivas subáreas cirúrgicas e uma quinta área com outros procedimentos cirúrgicos. As áreas que mais se destacaram foram a cirurgia de tecidos moles com Fr (%) de 36,36% (n=56), a cirurgia ortopédica com Fr (%) de 20,78% (n=32) e a cirurgia da pele e anexos com Fr (%) de 20,13% (n=31). A área onde foram registados menos casos foi na cirurgia oftalmológica com Fr (%) de 3,90% (n=6). Analisando igualmente a Tabela 21, é possível aferir que a espécie canina se destacou na maioria das áreas cirúrgicas, exceto nos outros procedimentos cirúrgicos onde se igualou com a espécie felina e na área da cirurgia de tecidos moles onde os felinos se destacaram.

Tabela 21: Distribuição da casuística na área da Clínica Cirúrgica, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Clínica Cirúrgica	Fip		Fi	Fr (%)
	Cães	Gatos		
Cirurgia de Tecidos Moles	25	31	56	36,36%
Cirurgia da Pele e Anexos	20	11	31	20,13%
Cirurgia Odontológica	8	3	11	7,14%
Cirurgia Oftalmológica	4	2	6	3,90%
Cirurgia Ortopédica	21	11	32	20,78%
Outros Procedimentos Cirúrgicos	9	9	18	11,69%
TOTAL	87	67	154	100,00%

2.2.3.1. Cirurgia de Tecidos Moles

Através do exposto na Tabela 22, relativa à área da cirurgia de tecidos moles, constata-se que as cirurgias de realce foram a orquiectomia com Fr (%) de 41,07% e a ovariectomia eletiva com Fr (%) de 30,36%. Em ambas as áreas a espécie felina foi a mais submetida a estes procedimentos cirúrgicos com Fip's de 14 e de 11 casos, respetivamente.

Tabela 22: Distribuição da casuística na área cirúrgica de Cirurgia de Tecidos Moles, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Cirurgia de Tecidos Moles	Fip		Fi	Fr (%)	
	Cães	Gatos			
Cesariana	1	0	1	1,79%	
Cistotomia	0	1	1	1,79%	
Enterotomia	2	0	2	3,57%	
Esplenectomia	1	0	1	1,79%	
Gastropexia	1	0	1	1,79%	
Gastrotomia	2	1	3	5,36%	
Orquiectomia	9	14	23	41,07%	
Ovariectomia (OVH)	eletiva	6	11	17	30,36%
	por hidrómetra	0	1	1	1,79%
	por piómetra	3	2	5	8,93%
Ureterostomia	0	1	1	1,79%	
TOTAL	25	31	56	100,00%	

2.2.3.2. Cirurgia da Pele e Anexos

Através da análise da Tabela 23 afere-se que na área da cirurgia da pele e anexos os cães foram a espécie mais intervencionada com Fip de 20 casos, quase o dobro da espécie felina. O ato cirúrgico mais assistido foi a sutura e encerramento de laceração cutânea com Fr (%) de 38,71% (n=12) e a mastectomia de cadeia com Fr (%) de 16,13% (n=5).

Tabela 23: Distribuição da casuística na área cirúrgica de Cirurgia da Pele e Anexos, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Cirurgia da Pele e Anexos		Fip		Fi	Fr (%)
		Cães	Gatos		
Mastectomia	de cadeia	2	3	5	16,13%
	regional	2	0	2	6,45%
	simples	1	0	1	3,23%
Nodulectomia cutânea		3	0	3	9,68%
Prepucioplastia		0	1	1	3,23%
Resolução de fístula das glândulas perianais		0	1	1	3,23%
Resolução de seroma		2	1	3	9,68%
Resolução e Sutura de otohematoma		2	0	2	6,45%
Rinoplastia		1	0	1	3,23%
Sutura e Encerramento de laceração cutânea		7	5	12	38,71%
TOTAL		20	11	31	100,00%

2.2.3.3. Cirurgia Odontológica

Na área da cirurgia odontológica, evidenciada na Tabela 24, registaram-se um total de 11 casos. A destartarização sobressaiu-se como procedimento mais realizado com Fr (%) de 45,45% e onde teve realce a espécie canina com Fip de três casos. Seguidamente, por ordem decrescente, foram realizados: exodontia com Fr (%) de 27,27%; exodontia de dentes decíduos com Fr (%) de 18,18% e *flap* gengival com Fr (%) 9,09%.

Tabela 24: Distribuição da casuística na área cirúrgica de Cirurgia Odontológica, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Cirurgia Odontológica	Fip		Fi	Fr (%)
	Cães	Gatos		
Destartarização	3	2	5	45,45%
Exodontia	2	1	3	27,27%
Exodontia de dentes decíduos	2	0	2	18,18%
<i>Flap</i> gengival	1	0	1	9,09%
TOTAL	8	3	11	100,00%

2.2.3.4. Cirurgia Oftalmológica

Na área cirúrgica com menos casos registados, a cirurgia oftalmológica apenas com seis casos, todos os procedimentos cirúrgicos foram assistidos em igual número tendo iguais Fr (%) respetivos de 16,67%, como demonstrado na Tabela 25.

Tabela 25: Distribuição da casuística na área cirúrgica de Cirurgia Oftalmológica, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Cirurgia Oftalmológica	Fip		Fi	Fr (%)
	Cães	Gatos		
Correção de entropion temporária (suturas de "tacking")	1	0	1	16,67%
Enucleação	0	1	1	16,67%
Exérese de cílio ectópico	1	0	1	16,67%
Exérese de quisto dermóide	0	1	1	16,67%
Reposicionamento da glândula da membrana nictitante	1	0	1	16,67%
Tarsorrafia temporária	1	0	1	16,67%
TOTAL	4	2	6	100,00%

2.2.3.5. Cirurgia Ortopédica

É de salientar na área da cirurgia ortopédica a transposição da tuberosidade tibial com Fr (%) de 12,50% (n=4), como apoiado pela Tabela 26. Também a osteossíntese de fémur e a recessão da cabeça e colo femoral se salientam ambos com Fr (%) de 9,38% (n=3). Procedimentos cirúrgicos ortopédicos foram realizados em muito maior número na espécie canina com Fip de 21 casos.

Tabela 26: Distribuição da casuística na área cirúrgica de Cirurgia Ortopédica, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Cirurgia Ortopédica		Fip		Fi	Fr (%)
		Cães	Gatos		
Amputação de	cauda	0	1	1	3,13%
	dígito(s)	1	1	2	6,25%
	membro pélvico	0	1	1	3,13%
	membro torácico	1	0	1	3,13%
Artrodese de tarsometatarso		1	0	1	3,13%
Fixação e Estabilização de luxação sacroilíaca		1	0	1	3,13%
Osteossíntese de	acetábulo	1	0	1	3,13%
	calcâneo	0	1	1	3,13%
	coxal	0	1	1	3,13%
	fémur	2	1	3	9,38%
	mandíbula	1	0	1	3,13%
	metacarpo(s)	0	1	1	3,13%
	rádio e ulna	2	1	3	9,38%
	tíbia e fíbula	1	1	2	6,25%
úmero	1	0	1	3,13%	
Osteotomia de nivelamento da meseta tibial (TPLO)		1	1	2	6,25%
Osteotomia tibial cranial em cunha fechada (CTWO)		2	0	2	6,25%
Recessão da cabeça e colo femoral		2	1	3	9,38%
Transposição da tuberosidade tibial (TTT)		4	0	4	12,50%
TOTAL		21	11	32	100,00%

2.2.3.6. Outros Procedimentos Cirúrgicos

No que diz respeito a outros procedimentos cirúrgicos, representados na Tabela 27, estes dizem respeito a métodos alguns menos invasivos e outros com objetivo terapêutico ou de diagnóstico. Foram assistidos um total de 18 casos, tendo sido o mais frequente a biópsia cutânea com Fr (%) de 22,22%; a colocação de dreno subcutâneo com Fr (%) de 33,33% e de tudo de esofagostomia com Fr (%) de 16,67%. O menos assistido foi a biópsia hepática com Fr (%) de 5,56%.

Tabela 27: Distribuição da casuística na área de Outros Procedimentos Cirúrgicos, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Outros Procedimentos Cirúrgicos		Fip		Fi	Fr (%)
		Cães	Gatos		
Biópsia	cutânea	3	1	4	22,22%
	hepática	1	0	1	5,56%
	linfonodos	2	0	2	11,11%
	mucosa oral	1	1	2	11,11%
Colocação de dreno subcutâneo		2	4	6	33,33%
Colocação de tubo de esofagostomia		0	3	3	16,67%
TOTAL		9	9	18	100,00%

2.2.4. Procedimentos Médicos

Expostos na Tabela 28 estão os procedimentos médicos realizados e/ou assistidos pela autora no CHVG, tendo sido a maioria na espécie felina com Fip de 38 casos. Os procedimentos mais realizados e assistidos foram a cistocentese ecoguiada com Fr (%) de 41,51% (n=22), a algaliação com Fr (%) de 16,98% (n=9) e a toracocentese ecoguiada com Fr (%) de 15,09% (n=8). A cistocentese ecoguiada foi também o mais realizado em ambas as espécies.

Tabela 28: Distribuição da casuística nos Procedimentos Médicos, expressa em Fip, Fi e Fr (%)

Procedimentos Médicos	Fip		Fi	Fr (%)
	Cães	Gatos		
Abdominocentese (ecoguiada)	1	4	5	9,43%
Algaliação	3	6	9	16,98%
Cistocentese (ecoguiada)	5	17	22	41,51%
Drenagem de abscesso	1	2	3	5,66%
Enema	0	1	1	1,89%
Toracocentese (ecoguiada)	3	5	8	15,09%
Transfusão sanguínea e/ou de hemoderivados	2	3	5	9,43%
TOTAL	15	38	53	100,00%

2.2.5. Meios Complementares de Diagnóstico

Os meios complementares de diagnóstico identificados na Tabela 29 incluem meios radiológicos, ecográficos, endoscópicos e procedimentos clínicos e laboratoriais assistidos e realizados pela autora no CHVG, estando apenas referidos os que a autora acha mais relevantes. No total foram assistidos e realizados 907 procedimentos no CHVG ou em laboratório externo.

Em maior número estão representadas as análises bioquímicas com Fi de 163 casos e o hemograma com Fi de 142 casos.

Tabela 29: Distribuição da casuística dos Meios Complementares de Diagnóstico, expressa em Fi e Fr (%)

Meios Complementares de Diagnóstico		Fi	Fr (%)	
Análises bioquímicas		163	17,97%	
Citologia	auricular	17	1,87%	
	esplénica	2	0,22%	
	fluido de derrame	8	0,88%	
	hepática	3	0,33%	
	linfonodo	4	0,44%	
	massa/nódulo	14	1,54%	
	pancreática	2	0,22%	
	próstata	1	0,11%	
	renal	3	0,33%	
	vaginal	1	0,11%	
Doseamento de	cortisol basal	1	0,11%	
	frutosamina	1	0,11%	
	insulina	1	0,11%	
	PLI	4	0,44%	
	T4 e TSH	15	1,65%	
	TLI	2	0,22%	
Esfregaço sanguíneo		6	0,66%	
Hemograma		142	15,66%	
Histopatologia		9	0,99%	
Imagiologia	Ecocardiografia		23	2,54%
	Ecografia	abdominal	83	9,15%
		diagnóstico de gestação	2	0,22%
		testicular	5	0,55%
		torácica	12	1,32%
	Endoscopia	esofagoscopia	1	0,11%
		vaginoscopia	1	0,11%
	Radiologia	abdominal	42	4,63%
		esqueleto apendicular	31	3,42%
		esqueleto axial	13	1,43%
torácica		51	5,62%	
Ionograma		43	4,74%	
Medição de glicemia (glucómetro)		41	4,52%	
Medição de pressões sanguíneas (oscilometria)		14	1,54%	
Microhematócrito		34	3,75%	
Otoscopia		3	0,33%	
Teste de	estimulação pela ACTH	2	0,22%	
	Rivalta	3	0,33%	
	supressão pela dexametasona a doses baixas	4	0,44%	
Teste rápido de	FIV/FeLV	16	1,76%	

Tabela 29: Distribuição da casuística dos Meios Complementares de Diagnóstico, expressa em Fi e Fr (%) [continuação]

Meios Complementares de Diagnóstico		Fi	Fr (%)
	Leishmaniose	4	0,44%
	Parvovirose/Coronavirose	10	1,10%
	tipificação sanguínea	4	0,44%
Testes serológicos		7	0,77%
Urianálise	tipo I (tira de urina)	28	3,09%
	tipo II (sedimento urinário)	17	1,87%
	tipo III (urocultura e TSA)	14	1,54%
TOTAL		907	100,00%

II. Monografia: Hipoadrenocorticismismo e Crise Adrenal

1. Introdução

Desde cedo as glândulas adrenais foram reconhecidas por anatomistas, mas o hipoadrenocorticismismo (HoAc) foi descrita na medicina humana por Thomas Addison em 1855. Na medicina veterinária o primeiro caso de HoAc espontâneo descrito num cão foi em 1953, apesar de ser apenas a partir de 1980 que números significativos de casos começaram a surgir na literatura veterinária e o conhecimento sobre a doença começou a evoluir na medicina veterinária. Nos gatos o primeiro caso relatado foi em 1983.^{99,100}

O HoAc é uma doença endócrina incomum, com uma prevalência aproximada de 0,06% a 0,28% nos cães¹⁰¹ e nos gatos é muito mais raro pouco mais de 40 casos⁹⁹ relatados.^{99,101,102} Ocorre devido a um défice de glucocorticoides (cortisol) ou mineralocorticoides (aldosterona) ou ambos.^{99,101} Etiologicamente é classificado em primário e secundário: o HoAc primário tem a sua patogénese na glândula adrenal propriamente dita enquanto que o secundário ocorre por disfunção do hipotálamo-hipófise. O HoAc primário pode ainda subdividir-se em: típico onde há défice de glucocorticoides e de mineralocorticoides, representando este a grande maioria dos casos (aproximadamente 95%)⁹⁹ e que pode apresentar um potencial risco à vida do animal quando se apresenta sob a forma de crise adrenal; ou em atípico onde há défice apenas de glucocorticoides. Similarmente no HoAc secundário existe apenas défice de glucocorticoides.^{99,103-105} Apesar de ocorrer raramente, existe ainda uma outra forma incomum de HoAc: o hipoaldosteronismo isolado.^{99,104}

Esta doença caracteriza-se por sinais clínicos vagos e não específicos que facilmente são confundidos com outras enfermidades, daí ser apelidada de “O Grande Imitador”.^{101,106}

2. Eixo Hipotálamo-Hipófise

2.1. Hipotálamo

O hipotálamo é uma área do sistema nervoso central (SNC), mais propriamente do diencefalo, que forma o chão do terceiro ventrículo. O quiasma ótico, o *tuber cinereum*, os corpos mamilares e a eminência mediana também fazem parte do hipotálamo (Figura 8). O infundíbulo e a neurohipófise podem ser classificados como parte do hipotálamo, apesar de na realidade

representarem apenas uma extensão deste na hipófise.^{107,108} O hipotálamo recebe informação de várias regiões do sistema nervoso e usa essa informação de modo a regular o sistema nervoso autónomo (SNA), a secreção hormonal pela hipófise e vários aspetos fisiológicos e comportamentais da homeostase (ex.: manutenção da temperatura corporal, pressão sanguínea e apetite).^{107,108} Existem vários núcleos, ou seja, grupos de neurónios com a mesma função, que produzem compostos neuroendócrinos que influenciam a libertação das hormonas hipofisárias; os principais são os núcleos: paraventricular, pré-ótico, arqueado e periventricular.¹⁰⁸ Estes compostos produzidos pelo hipotálamo representam péptidos e aminas, como por exemplo a hormona libertadora de corticotrofina (CRH) aqui produzida e que tem como local de ação a hipófise. É no hipotálamo que o sistema nervoso encontra o sistema endócrino.¹⁰⁷

Hormona Libertadora de Corticotrofina (CRH)

A CRH é um polipéptido com 41 aminoácidos e com um tempo de meia-vida no plasma de aproximadamente uma hora.^{99,107} A CRH é originária do núcleo paraventricular hipotalâmico. Os neurónios hipotalâmicos que secretam a CRH têm axónios que terminam na eminência mediana, sendo este o local onde é libertada; posteriormente esta hormona chega à hipófise anterior, através de um sistema venoso portal, e vai estimular os corticotropos (células corticotrópicas) a libertar os componentes da família da pró-opiomelanocortina (POMC), como por exemplo a hormona adrenocorticotrópica ou corticotrofina (ACTH).^{99,107} Esta hormona, sendo hidrofílica, é transportada no plasma sanguíneo de forma dissolvida.¹⁰⁷ Os fatores que estimulam a sua libertação incluem o *stress*, hipoglicemia e exercício físico.⁹⁹

2.2. Hipófise

A hipófise, ou glândula pituitária, está localizada ventralmente ao hipotálamo numa depressão do osso esfenoide, a sela turca. É constituída essencialmente por duas zonas: a adenohipófise e a neurohipófise. Estas duas zonas, ilustradas na Figura 8, têm origens e funções muito distintas apesar de se assemelharem a uma unidade só. Contém ainda um espaço vestigial, a fenda hipofisária, denominada como a *pars intermedia* (lobo intermédio).¹⁰⁸ A hipófise produz hormonas que influenciam diretamente a atividade de outras glândulas endócrinas e também funciona como um elo de ligação entre mecanismos nervosos e hormonais.¹⁰⁸

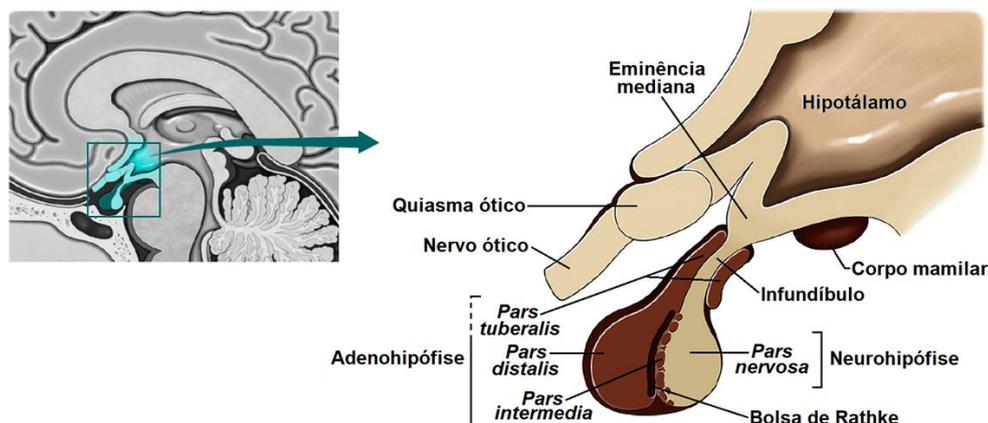


Figura 8: Imagem ilustrativa representando a Hipófise e a sua associação ao Hipotálamo (fonte: Shields *et al.*, 2015).¹⁰⁹

2.2.1. Adenohipófise

A adenohipófise, ou hipófise anterior, é formada a partir de uma área do teto da bolsa de Rathke (ectoderme oral embrionária). Pode ser ainda subdividida em *pars distalis* (lobo anterior), *pars tuberalis* e *pars intermedia*, representadas na Figura 8.¹⁰⁷ A adenohipófise é irrigada indiretamente por artérias hipofisárias rostrais provenientes da carótida interna que se expandem no chão do hipotálamo e o sangue é aí conduzido por um sistema venoso portal. Esta rede capilar é posteriormente drenada para o seio cavernoso.¹⁰⁸ As principais hormonas produzidas e secretadas pela *pars distalis* são a hormona do crescimento ou somatotrofina (GH), a prolactina (PRL), a hormona estimulante da tiroide (TSH), a hormona folículo estimulante (FSH), a hormona luteinizante (LH) e a ACTH. A *pars intermedia* também pode secretar ACTH, mas essencialmente produz β -endorfinas e a hormona estimulante de melanócitos (MSH), a hormona predominante deste lobo. A hipófise anterior não secreta hormonas de modo constante.^{99,107,108}

Hormona Adrenocorticotrópica (ACTH)

A ACTH é uma hormona peptídica composta por 39 aminoácidos, pertencente à família da pró-opiomelanocortina (POMC), e produzida pelos corticotropos principalmente da *pars distalis* com um tempo de meia-vida no sangue de aproximadamente dez minutos.^{99,107} Sendo uma hormona hidrofílica é transportada no plasma sanguíneo de forma dissolvida e os seus recetores localizam-se nas membranas plasmáticas das suas células alvo. Não sendo capaz de penetrar a membrana celular utiliza um intermediário, a adenosina monofosfato cíclica (AMPc), formado na interação hormona-recetor, que atua dentro da célula e induz a secreção de esteroides.¹⁰⁷ Fatores, além da CRH, que podem estimular a libertação da ACTH incluem a hormona antidiurética (ADH) ou vasopressina, a angiotensina II (AT II), a colecistocinina, o fator natriurético atrial (ANP) e péptidos vasoativos.⁹⁹

2.2.2. Neurohipófise

A neurohipófise, ou *pars nervosa* (lobo posterior), é composta por axónios com origem no núcleo supraótico e paraventricular do hipotálamo, ou seja, os corpos celulares estão localizados

no hipotálamo e as terminações nervosas na neurohipófise (Figura 9A). Em ambos os núcleos são produzidas as suas duas hormonas principais, a oxitocina e ADH, que são posteriormente armazenadas e libertadas na circulação sanguínea pela neurohipófise.^{107,108} Esta é irrigada por pequenos ramos da artéria carótida interna e pelo círculo arterial do cérebro.¹⁰⁸

2.3. Sistema Venoso Portal Hipotalâmico-Hipofisário

Um sistema venoso portal é um sistema de veias no qual são diretamente transportados produtos metabólicos de uma primeira rede de capilares para uma segunda rede.¹¹⁰ Um sistema venoso portal conecta o hipotálamo à adenohipófise; a primeira rede de capilares existe na porção ventral do hipotálamo e a segunda rede existe na adenohipófise.^{107,108}

A artéria hipofisária dorsal termina na eminência mediana como um plexo capilar (Figura 9A). Como ilustrado na Figura 9, o sangue neste plexo é drenado para duas veias que, por sua vez, levam o sangue aos capilares sinusoidais da *pars distalis* – uma dessas veias leva o sangue à zona ventral e central e a outra às zonas periféricas e dorsais.¹⁰⁷

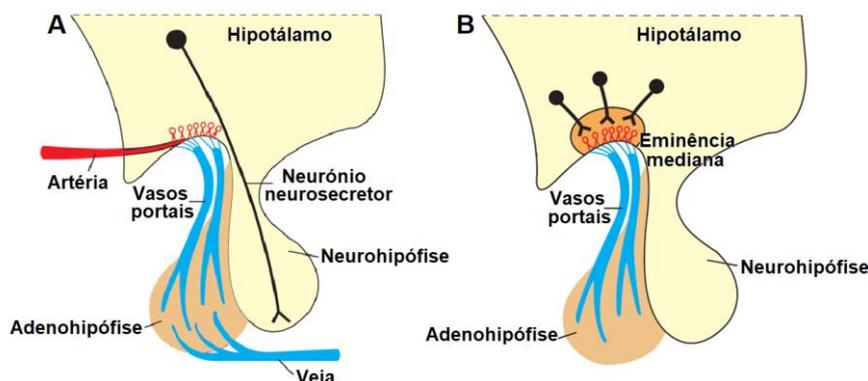


Figura 9: Diagrama da conexão vascular hipotalâmica-adenohipofisária e da conexão neuronal hipotalâmica-neurohipofisária (A); Neurónios secretores hipotalâmicos (B). Fonte: Petroff, 2020.¹⁰⁷

O hipotálamo produz hormonas hipofisiotrópicas que são transportadas e libertadas na eminência mediana (Figura 9B). Essas hormonas vão ser transportadas pelo sistema venoso portal para a adenohipófise, onde posteriormente ocorre a sua estimulação com a libertação das hormonas adenohipofisárias na circulação sanguínea.¹⁰⁷

3. Glândulas Adrenais

As glândulas adrenais são dois órgãos endócrinos bilaterais situados cranialmente aos rins.¹⁰⁷ São estruturas brancas e amareladas alongadas, achatadas dorsoventralmente, frequentemente assimétricas e bastante irregulares uma vez que se moldam aos vasos vizinhos. Nos gatos são semelhantes a discos ovais mais curtos e são mais simétricas. Localizam-se no espaço retroperitoneal, próximo da junção toracolombar, craniomedialmente ao rim ipsilateral. Através da Figura 10 observa-se que ficam numa posição cranial aos vasos renais; a adrenal esquerda fica dorsolateral à artéria aorta e a adrenal direita à veia cava caudal e, tal como os rins, a adrenal direita adquire uma posição mais cranial.^{108,111}

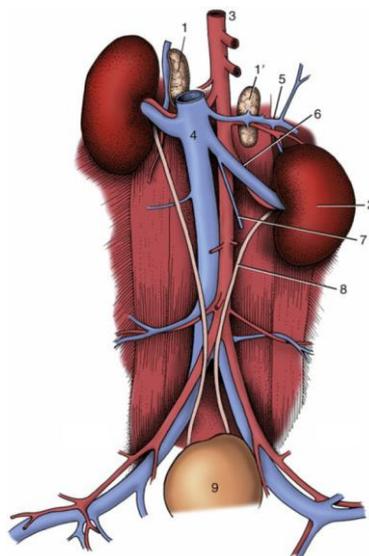


Figura 10: Topografia das glândulas adrenais de uma cadela (1-adrenal direita, 1'-adrenal esquerda, 2-rim esquerdo, 3-artéria aorta, 4-veia cava caudal, 5-vasos frenicoabdominais, 6- vasos renais, 7- veia ovárica, 8-ureter, 9-bexiga). Fonte: Singh, 2018.¹⁰⁸

Cada glândula é dividida em duas entidades diferentes: a medula adrenal (interior) e o córtex adrenal (exterior), com diferentes origens embriológicas e produzem diferentes tipos de hormonas importantes na adaptação a situações adversas. O córtex, coberto por uma cápsula fibrosa, é amarelado e radialmente estriado. A medula, muito mais escura, tem uma aparência uniforme.^{107,108} São vascularizadas por pequenos ramos da artéria aorta e das artérias renais, lombares, frenicoabdominais e mesentéricas craniais. O seu aporte sanguíneo é drenado pela veia renal esquerda (adrenal esquerda) e pela veia cava caudal (adrenal direita).¹⁰⁸

3.1. Medula Adrenal

A medula ocupa a porção central da glândula adrenal, tem origem ectodérmica e produz aminas. Geralmente tem uma saída constante de catecolaminas, tornando-se acentuada se houver necessidade, o que auxilia nas hipóteses para a sua importância: a teoria de “luta ou fuga” onde a medula é ativada em situações de combate e *stress* ou a teoria do “tónus” onde a medula está sempre num estado ativo à espera do estímulo. As células da medula são classificadas como células cromafins e equivalem a células pós-ganglionares do sistema nervoso simpático (SNS). Nestas células são produzidas as catecolaminas epinefrina e a norepinefrina a partir dos aminoácidos fenilalanina ou tirosina, sendo a última a principal, e são libertadas para a corrente sanguínea quando as fibras nervosas simpáticas pré-ganglionares secretam acetilcolina nos recetores nicotínicos das células simpáticas pós-ganglionares da medula estimulando-as. O *stress* e a hipoglicemia são os principais fatores estimulantes da sua secreção. O metabolismo destas catecolaminas é rápido (dois minutos ou menos) e é realizado essencialmente pelo fígado e pelos rins.^{107,108} As ações destas catecolaminas envolvem a regulação do metabolismo intermediário e respostas de ajuste a *stress* agudo mediadas por recetores adrenérgicos localizados nos tecidos alvo.¹⁰⁷

3.2. Córtex Adrenal

O córtex adrenal desenvolve-se embriologicamente a partir do epitélio celômico mesodérmico e representa cerca de três quartos do tecido adrenal.¹⁰⁴ É composto por três zonas funcionais: a zona glomerulosa (ZG), a zona fasciculata (ZF) e a zona reticular (ZR).^{107,108} Como se averigua na Figura 11 a zona mais externa que é revestida pela cápsula é a ZG, sendo esta estreita e com as suas células organizadas num arranjo tipo espiral. Esta é a única zona com capacidade de sintetizar mineralocorticoides por conter a enzima aldosterona sintase; como não contém a enzima 17 α -hidroxilase é incapaz de sintetizar glucocorticoides.^{99,107} A zona intermédia, a ZF, é mais ampla e as suas células estão organizadas em colunas (Figura 11). A ZR é a zona mais interior, que tem um tamanho intermédio e as suas células estão dispostas de modo aleatório (Figura 11). Em ambas estas zonas são sintetizados glucocorticoides e esteroides sexuais, mas a ZF secreta principalmente glucocorticoides e a ZR esteroides sexuais.^{99,107}

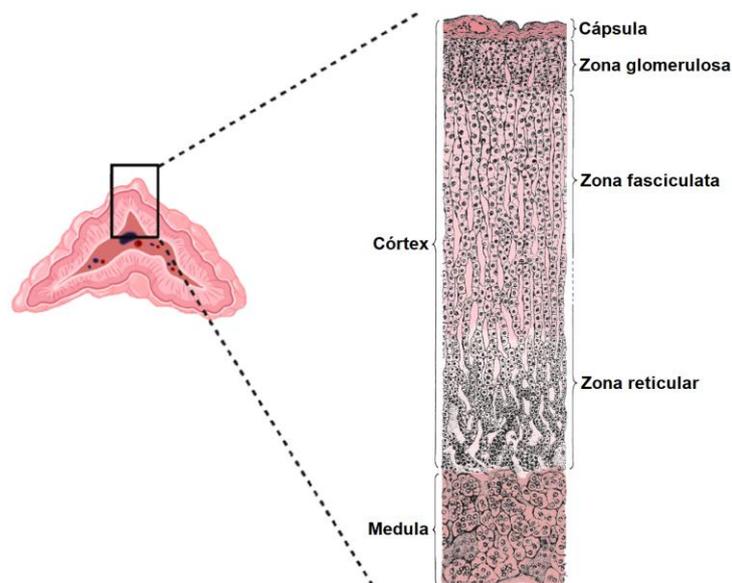


Figura 11: Diagrama representativo da glândula adrenal. É possível ver o contraste na aparência do córtex e da medula e as diferentes zonas que constituem o córtex com os respetivos tipos celulares (fonte: Klein, 2020 e Niemeyer *et al.*, 2021).^{107,112}

O córtex produz essencialmente dois tipos de hormonas esteroides: mineralocorticoides e glucocorticoides; todas as células corticais têm recursos intracelulares característicos para a sua síntese: gotículas de lípidos em abundância que contêm esteres de colesterol, mitocôndrias e retículo endoplasmático liso. São ainda produzidos, mas em baixas quantidades, esteroides sexuais tais como androgénios e estrogénios.¹⁰⁷

4. Corticosteroides

Os corticosteroides, ou hormonas esteroides, são uma classe de hormonas lipofílicas que geralmente pertencem a duas categorias: hormonas adrenocorticais (glucocorticoides e mineralocorticoides) ou hormonas sexuais (estrogénio, progesterona e androgénios) (Figura 12).¹⁰⁷ As principais hormonas que constituem estas categorias são o cortisol, a aldosterona e os androgénios, respetivamente (Figura 12).⁹⁹

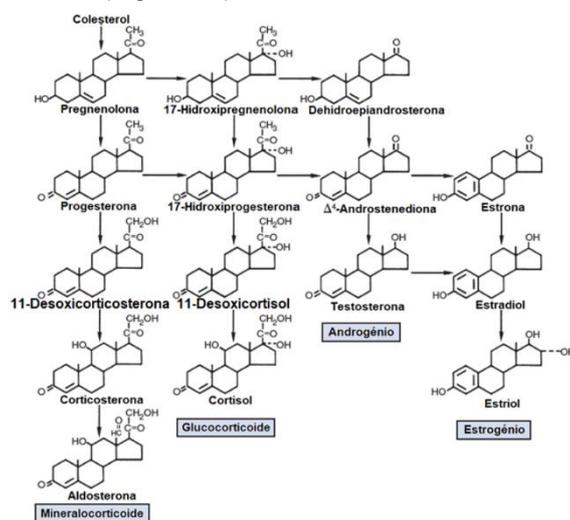


Figura 12: Vias envolvidas na produção das principais hormonas esteroides (fonte: Petroff, 2020).¹⁰⁷

4.1. Biossíntese e Transporte

Apesar das hormonas esteroides poderem ser sintetizadas a partir do acetato, a grande maioria é formada a partir do colesterol sintetizado pelo fígado. Este colesterol deriva da lipoproteína de baixa densidade (LDL) circulante que interage com o recetor na membrana das células produtoras de esteroides e entra nestas células. A lipoproteína de baixa densidade é catabolizada pela atividade enzimática lisossomal e o colesterol é libertado. Este colesterol pode ser logo utilizado na síntese de esteroides ou armazenado nas gotículas lipídicas em forma de ester, fazendo com que esteja sempre disponível.¹⁰⁷ Um dos passos iniciais na síntese das hormonas esteroides é a hidrólise do ester. Outra etapa inicial envolve a enzima que procede à clivagem da cadeia lateral de carbono do colesterol na mitocôndria formando um esteroide com 21 carbonos (C), a pregnenolona – precursor de todas as hormonas esteroides (Figura 12). Ainda na mitocôndria a molécula esteroide pode sofrer subsequentes modificações ou esta pode ser movimentada para outros compartimentos da célula.¹⁰⁷ O tipo de hormona esteroide que é sintetizada depende da existência de enzimas específicas nas células daquela zona do córtex (hidroxilases) capazes de promover reações particulares de hidroxilação em diferentes locais das moléculas de carbono da pregnenolona. A diferença entre estes é o grupo hidroxilo no carbono 17 (C-17) existente na molécula dos glucocorticoides.¹⁰⁷ Apesar de existirem várias hormonas esteroides apenas o cortisol, a corticosterona e a aldosterona são produzidas em quantidades significativas. Os gatos têm tendência a secretar mais cortisol que corticosterona e os cães secretam quantidades iguais de cada.^{99,116,117}

Os corticosteroides não são armazenados nas células, sendo secretados após a sua formação por difusão simples para o fluido extracelular através da membrana celular devido à sua estrutura lipofílica. Assim a síntese e secreção destas hormonas está sempre relacionada, uma vez que são sintetizadas e secretadas à medida que são necessárias – a taxa de secreção é controlada pela taxa de síntese. A única forma de armazenamento que existe na biossíntese dos esteroides é a do colesterol como um ester.¹⁰⁷ Estas hormonas adrenocorticais podem ser classificadas como glucocorticoides ou mineralocorticoides, apesar de existir uma sobreposição na sua atividade, como demonstrado na Tabela 30.^{107,113}

Tabela 30: Potência relativa glucocorticoide e mineralocorticoide de vários esteroides naturais e sintéticos (fonte: Petroff, 2020 e Aharon *et al.*, 2017).^{107,113}

Esteróide	Potência Glucocorticoide (relativa ao cortisol)	Potência Mineralocorticoide
Natural		
Cortisol	1	1
Cortisona	0,8	0,8
Corticosterona	0,2	2
Desoxicorticosterona	<0,1	20
Aldosterona	0,1	400
Sintético		
Dexametasona	30	2
Fludrocortisona	10	400
Metilprednisona	5	0
Triancinolona	5	<0,1
Prednisona	4	0,7
Prednisolona	4	1
Hidrocortisona	1	0,8

Após a sua síntese estas hormonas são transportadas na corrente sanguínea até às suas células alvo. O transporte das hormonas depende da sua solubilidade e, sendo os esteroides lipofílicos, têm solubilidade limitada em soluções aquosas, onde se inclui o sangue. Estas hormonas são transportadas associadas a vários tipos de proteínas que se ligam aos esteroides com maior ou menor afinidade dependendo da molécula. As proteínas transportadoras com maior afinidade têm baixa capacidade porque se encontram em menores concentrações no plasma sanguíneo. As proteínas que transportam os esteroides são a globulina de ligação a corticosteroides (CBG), ou transcortina, e a albumina, ambas sintetizadas no fígado.¹⁰⁷

Nem todas as hormonas se encontram ligadas a proteínas durante o transporte na corrente sanguínea. Existem porções das hormonas que se encontram na forma livre ou não ligada, condição necessária para a difusão na célula alvo, existindo um equilíbrio entre a forma ligada e não ligada no plasma. Na generalidade, a forma livre representa apenas cerca de um a dez por cento da quantidade total das hormonas no plasma e, após ser utilizada pelas células alvo, é rapidamente reabastecida pela dissociação da forma ligada na corrente sanguínea.¹⁰⁷

4.2. Interação Hormona-Célula Alvo e Metabolismo

As células dos tecidos alvo dos esteroides têm receptores intracelulares específicos para cada tipo de hormona. Como estas são solúveis em lípidos e conseguem entrar nas células alvo os seus receptores localizam-se no citoplasma ou no núcleo destas células. Estes receptores têm alta afinidade e especificidade para este tipo de hormonas, característica que permite aos esteroides mesmo em baixas concentrações sanguíneas serem eficazes.¹⁰⁷ A interação dos esteroides com os receptores promove uma mudança na conformação e ativa o complexo hormona-recetor que por translocação entra no núcleo (Figura 13) e vai interagir com locais específicos da cromatina onde ocorre a transcrição e é produzido o ácido ribonucleico mensageiro (RNAm). Este RNAm sai do núcleo para o citoplasma e é traduzido direcionando a síntese de proteínas que vão desencadear respostas biológicas (Figura 13). No caso dos esteroides sexuais, os seus receptores localizam-se dentro do núcleo das suas células alvo.¹⁰⁷

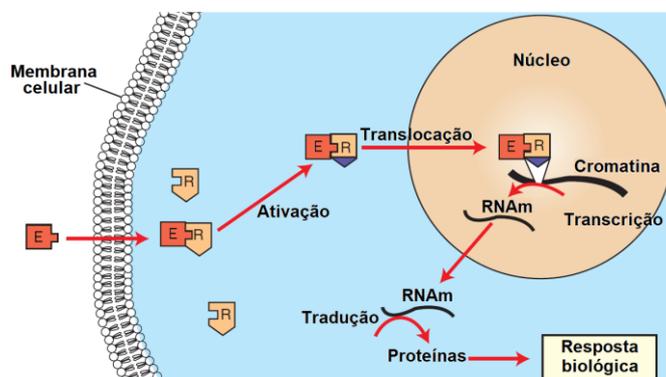


Figura 13: Imagem ilustrativa da interação de uma hormona esteroide com a sua célula alvo desde a sua entrada até à produção da resposta biológica (E-Esteroide, R-Recetor, RNAm-RNA mensageiro). Fonte: Petroff, 2020.¹⁰⁷

A atividade das hormonas é limitada pelo seu metabolismo. O metabolismo dos esteroides envolve a redução e configuração das ligações duplas e cetónicas que diminuem a sua atividade biológica. De seguida são modificados e conjugados com sulfatos e glucoronidos no fígado que, para além de reduzir a sua potência biológica, torna-os mais solúveis em água para serem excretados maioritariamente na urina.^{107,114}

4.3. Glucocorticoides

Os glucocorticoides são importantes na regulação do metabolismo, diretamente ou por interação com outras hormonas, tendo como exemplos principais o metabolismo da glucose e a resposta ao *stress*.^{99,104,107} É de realçar que o *stress* que leva à libertação de qualquer hormona adrenal pode resultar de estímulos físicos ou psicológicos/emocionais prejudiciais (ex.: trauma, dor, inflamação, hipoxia, hipoglicemia, hipotermia, infeções, fome ou sobrelotação).^{99,106,107} O glucocorticoide principal é o cortisol (Figura 12).¹⁰⁷

4.3.1. Eixo Hipotalâmico-Hipofisário-Adrenal

A síntese e secreção dos glucocorticoides é regulada através do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA). O eixo HHA (Figura 14) envolve um sistema de estimulação e um de

feedback negativo (inibitório) na hormona hipofisária por interação da hormona adrenal com o hipotálamo ou mesmo com a própria hipófise – *feedback* de *loop* longo – ou de *feedback* negativo da hormona hipofisária no hipotálamo – *feedback* de *loop* curto.^{99,107}

A secreção de glucocorticoides pela ZF e ZR é controlada pela ACTH. Existe um sistema de *feedback* negativo no qual os glucocorticoides, quando se encontram em grandes concentrações na circulação, vão inibir a libertação da CRH pelo hipotálamo que por sua vez inibe a secreção da ACTH pela hipófise (Figura 14). O glucocorticoide pode ainda ter ação inibitória diretamente na ACTH. Também níveis elevados de ACTH inibem a libertação de CRH. A potência da inibição causada por um glucocorticoide é diretamente proporcional à sua própria potência. O glucocorticoide produzido pelo córtex adrenal deve-se à estimulação deste pela ACTH que, por sua vez, foi libertada pela hipófise por estimulação da CRH hipotalâmica.^{99,107} A ACTH demora entre um a dois minutos a estimular a secreção de cortisol em cães.¹¹⁵

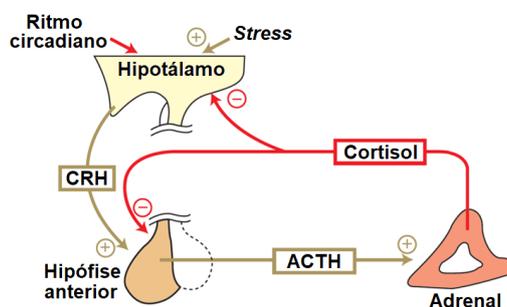


Figura 14: Representação do Eixo Hipotalâmico-Hipofisário-Adrenal (HHA). Fonte: Petroff, 2020.¹⁰⁷

Existem fatores que têm impacto na regulação da secreção dos glucocorticoides pelo que não existe uma concentração hormonal sanguínea uniforme ao longo do dia. Os animais podem exibir algum nível de um ritmo circadiano (Figura 14), com secreção episódica e pulsátil, onde a concentração de cortisol e de ACTH por norma é ligeiramente mais baixa ao fim do dia e nas primeiras horas de sono e é mais alta nas primeiras horas do dia, exceto em animais notívagos onde as concentrações são maiores ao anoitecer. Um fator que também influencia na regulação da secreção hormonal é o *stress* que, assim como o ritmo circadiano, são mediados pelo SNC. A resposta dos glucocorticoides ao *stress*, como se pode ver na Figura 14, é imediata, aumentando os níveis de cortisol de modo proporcional à gravidade do *stress*.^{99,107,116}

4.3.2. Biossíntese e Transporte: especificidades

A maioria da produção dos glucocorticoides é feita pela ZF, mas também são produzidos pela ZR, pois estas duas zonas são as que contêm a enzima responsável pela hidroxilação do C-17 do seu precursor para a sua produção, a 17 α -hidroxilase. A ZG como não contém esta enzima não é capaz de produzir glucocorticoides.¹⁰⁷ No caso de perda de ACTH, por hipofisectomia por exemplo, a ZF e a ZR vão atrofiar. Já no caso em que haja *stress* crónico pode levar à hipertrofia essencialmente da ZF.^{99,107}

Os glucocorticoides são transportados no sangue associados a proteínas. A sua principal proteína de transporte é uma α -globulina, a transcortina ou CBG, que tem uma alta afinidade

para o cortisol. Também a albumina é uma importante proteína de transporte, mas esta já tem uma baixa afinidade para glucocorticoides que compensa, de certo modo, com a sua concentração elevada no sangue. No caso do cortisol na forma ligada, cerca de 75% circula ligado à transcortina e apenas 15% à albumina.¹⁰⁷ O cortisol plasmático encontra-se cerca de dez por cento na sua forma livre. O sistema usa esta forma livre e posteriormente é reabastecido pela dissociação da hormona ligada à proteína de transporte que serve de reservatório. O tempo de meia-vida do cortisol varia de 60 a 90 minutos.^{107,113}

4.3.3. Interação Hormona-Célula Alvo e Metabolismo: especificidades

Os glucocorticoides entram nas células alvo por difusão e ligam-se aos seus recetores proteicos específicos localizados no citoplasma de modo a desencadear respostas biológicas que irão ser descritas no próximo tópico.¹⁰⁷ Geralmente estas hormonas são catabolizadas no fígado em metabolitos inativos e mais solúveis que são eliminados maioritariamente na urina; uma porção é convertida no fígado a metabolitos onde são conjugados com sulfatos e glucoronidos e excretados principalmente na urina.¹⁰⁷ Do cortisol secretado menos de um por cento aparece inalterado na urina e muito é reabsorvido.¹¹⁸ O cortisol na forma livre pode ser ainda excretado por outras vias; pode surgir, por exemplo, na saliva ou nas fezes.^{119,120}

4.3.4. Efeitos dos Glucocorticoides

Os efeitos das hormonas são proporcionais à sua concentração no sangue.¹⁰⁷ Os glucocorticoides exibem vários efeitos que ajudam a manter a normal homeostase, tornando-os essenciais.⁹⁹ Um dos seus principais objetivos é disponibilizar a energia necessária em períodos de *stress*.¹²¹

Um dos seus efeitos mais importantes é a estimulação da gluconeogénese hepática que envolve a conversão de aminoácidos – principal substrato derivado do músculo – em hidratos de carbono com o objetivo de aumentar o glicogénio hepático e os níveis de glucose sanguínea. Os glucocorticoides são necessários para o metabolismo dos carboidratos, nomeadamente nas ações gluconeogénicas e glicogenolíticas levadas a cabo pelo glucagon e pela epinefrina, respetivamente. Estas hormonas têm efeitos semelhantes à insulina no metabolismo do glicogénio hepático, mas efeitos antagónicos no uso da glucose. Os glucocorticoides inibem a absorção e metabolização da glucose pelos tecidos periféricos e diminuem a sua sensibilidade à insulina, principalmente nas células musculares e nos adipócitos, denominado efeito anti-insulina. Assim a glucose é poupada para ser utilizada, principalmente, pelo SNC.^{101,107,121,122}

Afetam também o metabolismo da gordura aumentando a taxa da lipólise e redistribuindo-a. Em relação às proteínas estas hormonas inibem a sua síntese e aumentam o seu catabolismo libertando aminoácidos que apoiam a gluconeogénese hepática. O coração e o cérebro são poupados destas ações.^{101,107}

Têm também efeitos na eliminação de água pela diurese aumentando a taxa de filtração glomerular (TFG) e inibindo a atividade da ADH nos túbulos renais distais, podendo causar

PU/PD, e efeito calciúrico.^{99,101,107} Também exibem alguma atividade mineralocorticoide, com potência variável como apresentado na Tabela 30, conseguindo interagir com recetores de mineralocorticoides e exibir alguns dos seus efeitos, se necessário, mas em muito baixo grau (referidos em tópico posterior).⁹⁹ Em conjunto com a aldosterona também contribuem para a homeostase do sódio (Na⁺).^{99,107}

No trato gastrointestinal contribuem para a função normal da mucosa. No estômago podem estimular a secreção de ácido gástrico que eventualmente pode levar à formação de úlceras.^{99,101,107} Influenciam a absorção intestinal de nutrientes podendo reduzir a absorção do cálcio (Ca²⁺), por exemplo. Têm também impacto no microbioma intestinal.^{99,101}

Os eritrócitos circulantes também são influenciados: estas hormonas têm efeitos que estimulam a sua produção e diminuem a sua destruição. Estimulam a libertação de plaquetas e neutrófilos pela medula óssea e reduzem a sua remoção da circulação. Suprimem a proliferação dos linfócitos e reduzem o seu número, assim como dos eosinófilos e basófilos, através de redistribuição periférica. Auxiliam na manutenção normal da pressão e volume sanguíneos: ajudam no desempenho do miocárdio e aumentam o débito cardíaco, diminuem a produção de prostaglandinas vasodilatadoras, permitem uma resposta adequada das arteríolas às ações constritivas das catecolaminas e da AT II e ajudam a manter o tónus, permeabilidade e integridade vascular endotelial. Os glucocorticoides são também capazes de induzir broncodilatação nas vias aéreas.^{99,101,113,123}

Também exercem efeitos noutros sistemas endócrinos, por exemplo: suprimem a TSH e, conseqüentemente, a tiroxina (T₄).^{104,107} Os glucocorticoides também têm efeitos clínicos valiosos. Um destes efeitos é a inibição da resposta inflamatória por inibição da formação das substâncias que a promovem: os mediadores da inflamação (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos). Pela inibição da libertação de certas aminas biogénicas, principalmente a histamina pelos grânulos dos mastócitos, inibem as reações alérgicas. Em concentrações mais altas conseguem ser imunossupressores.^{104,107,113}

Estes são apenas alguns dos muitos efeitos que os glucocorticoides podem ter no organismo.^{99,101,107}

4.4. Mineralocorticoides

Os mineralocorticoides, produzidos pela ZG, ajudam a regular o equilíbrio eletrolítico, ácido-base e hídrico e a pressão sanguínea.^{101,107} O principal mineralocorticoide é a aldosterona (Figura 12).¹⁰⁷

4.4.1. Regulação da Secreção

Ao contrário dos glucocorticoides, os mineralocorticoides não são praticamente controlados pelas hormonas trópicas hipofisárias, sendo os seus principais fatores de controlo produzidos pelo seu órgão alvo: o rim.¹⁰⁷ A síntese e secreção destas hormonas são reguladas por um fator principal denominado sistema renina-angiotensina.⁹⁹ As células do aparelho

justaglomerular renal produzem uma enzima, a renina, em resposta a diminuições na pressão sanguínea ou no volume do fluido extracelular que leva à diminuição da perfusão renal. A renina vai atuar no angiotensinogênio – uma α_2 -globulina presente no sangue que é produzida no fígado – produzindo angiotensina I (AT I). A AT I vai ser hidrolisada pela enzima conversora da angiotensina (ECA) a AT II, principalmente a nível do endotélio vascular pulmonar. É a AT II que vai, através da circulação sanguínea, atuar na ZG estimulando-a a produzir aldosterona.^{99,104,107}

Também a concentração de potássio (K^+) no sangue funciona como fator essencial regulador na secreção da aldosterona: um aumento na concentração do K^+ estimula diretamente a ZG a produzir mineralocorticoides. A estimulação pelo K^+ é independente do sistema renina-angiotensina.^{104,107} A concentração de Na^+ sanguíneo também pode regular a secreção de aldosterona, embora seja em bastante menor grau.⁹⁹ O aminoácido ANP (fator natriurético atrial), produzido nas células atriais cardíacas quando há um aumento na pressão ou volume sanguíneo, inibe a produção da aldosterona e da renina.¹⁰⁷

A ausência total de ACTH, como acontece em hipofisectomias, diminui a secreção de aldosterona embora seja ligeiramente: a ACTH tem um efeito mínimo na estimulação da ZG e, conseqüentemente, um papel muito pequeno na secreção de mineralocorticoides.^{104,107} Neste caso a ZG permanece praticamente inalterada devido aos fatores reguladores da secreção de aldosterona não hipofisários (AT II e K^+).^{99,107}

4.4.2. Biossíntese e Transporte: especificidades

Na presença de AT II e/ou K^+ aumentado a ZG é estimulada e as suas enzimas da via mineralocorticoide são expressas, particularmente a aldosterona sintase. Um composto intermédio na síntese da aldosterona é a 11-desoxicorticosterona (Figura 12), que tem atividade mineralocorticoide significativa apesar de secretada em pequena quantidade.^{99,107} Posteriormente, como ilustrado na Figura 12, a corticosterona é convertida em aldosterona.⁹⁹ Esta hormona também tem uma ligeira atividade glucocorticoide, como demonstra a Tabela 30, mas os recetores de glucocorticoides não são ativados por estas moléculas.^{107,116}

A aldosterona tem um tempo de meia-vida de aproximadamente 20 a 25 minutos.¹⁰⁷ O transporte deste mineralocorticoide é feito sobretudo associado à proteína de transporte albumina (50%) e muito pouco associado à transcortina (10%).¹⁰⁷ Desta forma, cerca de 40% da aldosterona está na sua forma livre na circulação sanguínea.¹⁰⁷

4.4.3. Interação Hormona-Célula Alvo e Metabolismo: especificidades

Os recetores proteicos específicos para mineralocorticoides também estão localizados no citoplasma das células alvo. Tanto o cortisol como a aldosterona têm praticamente igual afinidade para os recetores mineralocorticoides renais; no entanto o cortisol normalmente não vai ativar esses recetores, pois os rins vão expressar atividade enzimática da enzima 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase-2 que vai converter este cortisol em cortisona. A cortisona é uma forma inativa para estes recetores, deixando-os livres para a aldosterona.^{107,116,124}

Os processos de metabolização da aldosterona são os já referidos para as hormonas pertencentes a este grupo.¹⁰⁷

4.4.4. Efeitos dos Mineralocorticoides

Os seus principais efeitos fisiológicos são a homeostase do equilíbrio eletrolítico, hídrico e ácido-base e da pressão sanguínea executadas principalmente ao nível dos túbulos distais renais.¹⁰⁷ A aldosterona promove a retenção de Na⁺ e a excreção de K⁺ e de hidrogénio (H⁺).¹⁰⁷ Estas hormonas estimulam a reabsorção renal de Na⁺ nos túbulos renais distais.^{101,107,125} A aldosterona vai promover a síntese, na célula alvo, de proteínas que aumentam a permeabilidade da superfície das células luminiais ao Na⁺ do filtrado renal para que haja reabsorção ativa deste ião e aumentam a atividade da bomba sódio-potássio, a Na⁺, K⁺ – ATPase, na superfície celular contraluminal o que permite o movimento do Na⁺ da célula para o tecido intersticial.¹⁰⁷

Tanto o cloro (Cl⁻) como a água seguem o Na⁺ passivamente; o Cl⁻ segue o Na⁺ de modo a manter a eletroneutralidade.^{99,107,126} A excreção renal de K⁺ mediada pela aldosterona é um processo passivo. O K⁺ é retido no filtrado renal com a finalidade de manter a osmolaridade urinária.¹⁰⁷ Há medida que a eletronegatividade aumenta há a excreção renal de H⁺.^{101,107} Com aldosterona em excesso há um aumento no volume do fluido extracelular e hipertensão. Pode também levar a alcalose metabólica pela perda de H⁺.¹⁰⁷

Os mineralocorticoides exercem os seus efeitos não apenas no rim: promovem ainda as mesmas respostas, apesar de em menor grau, nas glândulas sudoríparas, glândulas salivares e células do epitélio intestinal.⁹⁹

5. Hipoadrenocorticismo: Definição, Etiopatogenia e Prevalência

5.1. Hipoadrenocorticismo Primário (hiponatrémico/hipercaliémico)

O HoAc primário, ilustrado na Figura 15B, verifica-se na grande maioria dos casos (aproximadamente em 95%)⁹⁹ devido à destruição bilateral dos córtices das glândulas adrenais, sendo muito mais comum em cães que em gatos.^{99,103,107,127} O HoAc clínico, ou seja, quando se manifestam os sinais clínicos, surge após a perda de mais de 90% da função adrenocortical.⁹⁹ Neste caso tanto a secreção de glucocorticoides (cortisol) como de mineralocorticoides (aldosterona) estão prejudicadas resultando, fundamentalmente, em hipocortisolemia e anomalias eletrolíticas. Como o défice em mineralocorticoides é bastante característico do HoAc primário típico ou espontâneo, as consequentes concentrações anormais de eletrólitos são sugestivas de insuficiência adrenal primária.⁹⁹

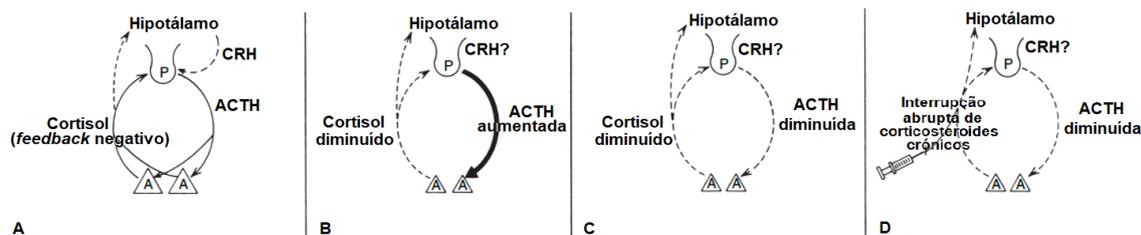


Figura 15: Representação do eixo HHA em: animais saudáveis (A); com HoAc primário (B); com HoAc secundário espontâneo (C) e com HoAc secundário iatrogênico (D). [A - glândula adrenal, P - hipófise].
Fonte: Behrend *et al.*, 2015.⁹⁹

A destruição bilateral adrenocortical tem, na maioria, etiologia imunomediada com alterações típicas de: inflamação, geralmente linfoplasmocitária, atrofia adrenocortical e fibrose.^{99,103,128} Estudos recentes demonstram que esta inflamação linfoplasmocitária tem predominantemente infiltrados de linfócitos T (encontrados em cães e gatos) CD4⁺ (encontrados em cães); estes indícios são concordantes com uma etiologia imunomediada.¹²⁹⁻¹³¹ Também neoplasias (linfoma e neoplasia anaplásica bilateral), metástases, doenças granulomatosas (blastomicose, histoplasmose, criptococose, tuberculose), doenças infecciosas, doenças inflamatórias, amiloidose, enfarte hemorrágico, trombose, trauma, necrose, coagulopatias, adrenalite com formação de abscessos ou fármacos (iatrogênico) – particularmente o mitotano e o trilostano – podem causar a sua destruição, apesar de ser mais raro.^{99-101,103}

Os córtices adrenais são geralmente danificados gradualmente até à completa perda da função adrenocortical – altura em que normalmente o HoAc é diagnosticado. Devido ao seu caráter progressivo inicialmente pode existir um défice apenas parcial nas reservas adrenocorticais que se tornam inadequadas e se manifestam, particularmente, em alturas de *stress*. No entanto, à medida que a destruição dos córtices progride, a secreção de hormonas diminui de tal forma que uma crise metabólica pode ocorrer mesmo sem nenhum evento que a despolette – crise adrenal.^{99,132}

Por já terem sido detetados Ac's antiadrenais em cães com HoAc primário típico acredita-se que a adrenalite imunomediada é a etiologia mais provável na maioria dos casos. Contudo, como muitas vezes a etiologia não é comprovada, acaba por ser classificado como idiopático.⁹⁹

HoAc Primário Espontâneo (Imunomediado)

A destruição adrenocortical imunomediada tem uma associação genética forte em determinadas raças de cães.¹⁰¹ É hereditária num *locus* autossómico recessivo nas raças Caniche, Cão de Água Português e *Duck Tolling Retriever* da Nova Escócia; já nos *Bearded Collies* sabe-se que é hereditária mas o modo como é herdada ainda não é claro. Também nos *Wheaten Terriers* de Pelo Macio se suspeita de uma forte componente hereditária. Dois *loci* foram associados ao HoAc nos cromossomas CFA 12 e 37 no Cão de Água Português e, recentemente, foram associados três possíveis *loci* no cromossoma CFA 18 de *Bearded Collies*. Haplótipos no antígeno leucocitário canino (DLA) estão associados ao HoAc noutras raças de cães.^{99,101,133} Estas evidências genéticas suportam uma etiopatogenia autoimune associadas a

genes da resposta imunitária: complexo principal de histocompatibilidade de classe II (MHC-II), proteína 4 associada aos linfócitos T citotóxicos (CTLA4) e proteína tirosina fosfatase não-recetor 22 (PTPN22).^{133,134} Tem sido ainda descrito em várias famílias da raça *Leonberger* e Lulu da Pomerânia, apesar da prevalência parecer maior em determinadas linhagens.¹⁰¹ Verifica-se assim que o HoAc representa uma doença poligénica de natureza complexa, contudo ainda é necessária mais investigação sobre a base genética da doença.^{133,135}

Apesar do HoAc ser mais comum nas raças puras pode ocorrer em qualquer raça, pura ou cruzada. Várias outras raças parecem ter um risco mais elevado para o desenvolvimento de HoAc, nomeadamente: *Rottweiler*, Dogue Alemão, *West Highland White Terrier*, Cão de Montanha dos Pirinéus, São Bernardo, *Basset Hound*, *Labrador Retriever*, *Springer* e *Cocker Spaniel* Inglês; ou mais diminuído, tais como: *Golden Retriever*, *Yorkshire Terrier*, *Lhasa Apso*, entre outras.^{99,101,103,107,133,136} Nos gatos não parece existir predisposição racial.^{100,111,127}

A presença de auto-Ac's circulantes indica tratar-se de uma doença autoimune.¹³⁴ Já foram identificados auto-Ac's contra a enzima 21-hidroxilase, em menor número, e do citocromo P450, sensivelmente em 24%¹³⁴ dos cães afetados da última mencionada.^{134,135}

Na medicina veterinária têm sido ainda descritas síndromes autoimunes poliglandulares ou poliendócrinas na raça canina, apesar de raras, associadas a várias doenças imunitárias concomitantes. Esta síndrome assemelha-se à doença poliglandular autoimune tipo II (síndrome de Schmidt) da medicina humana, que envolve: insuficiência adrenal, tiroidite e/ou DM insulínica dependente (tipo 1); nos cães as doenças mais comuns e concomitantemente diagnosticadas têm sido o HoAc e o hipotiroidismo.^{99,101,137} Um diagnóstico de HoAc e hipotiroidismo concomitante deve ser ponderado, pois deve-se ter em consideração o efeito inibitório que o cortisol, em condições normais, exerce na TSH.¹⁰⁴ Nos cães, na presença de uma doença autoimune, o animal deve ser considerado em risco de desenvolver outras doenças igualmente autoimunes; a título de exemplo, já foi relatado um caso de uma cadela hipoadrenal que desenvolveu vitiligo generalizado três meses após o diagnóstico de HoAc.¹³⁸

Na raça canina as fêmeas aparentam ter predisposição para a insuficiência adrenal primária (aproximadamente 70% dos casos)¹⁰⁵, uma vez que estas têm probabilidades de 1,85 a 2,6 vezes maiores de desenvolver HoAc; todavia existem alguns estudos onde isto não se verifica.^{101,105,136,139,140} No entanto nas raças Caniche, Cão de Água Português, *Duck Tolling Retriever* da Nova Escócia e *Bearded Collies* esta predisposição de género não é identificada, o que pode refletir fatores de risco genéticos diferentes.¹⁰¹ Segundo um estudo de Sundburg *et al.* (2016)¹⁴¹ cães sujeitos a ovariectomia ou a orquiectomia têm um risco acrescido de desenvolver HoAc; inclusive num estudo de Schofield *et al.* (2020)¹³⁶ foi identificada uma probabilidade 2,5 vezes superior¹³⁶ para estes animais.^{136,141} Nos gatos não existe aparente predisposição de género.¹⁰⁰

Apesar de o HoAc poder manifestar-se em animais de qualquer idade, e tendo sido já diagnosticado em cães entre os dois meses e os 14 anos, tipicamente é diagnosticada em cães jovem-adultos entre os três e os quatro anos de idade.^{99,101,123} Na raça canina *Duck Tolling*

Retriever da Nova Escócia parece manifestar-se numa idade ligeiramente inferior, por volta dos três anos de idade.⁹⁹ Na espécie felina também tende a ser diagnosticada em gatos jovens/adultos com idade média dos quatro aos oito anos de idade, mas tem sido relatado em felinos desde o ano e meio aos 14 anos de idade.^{99,100,107,142}

HoAc Primário Iatrogénico

O HoAc primário iatrogénico está associado ao uso de fármacos, nomeadamente o mitotano e o trilostano utilizados no tratamento do hiperadrenocorticismo.⁹⁹ O mitotano tem efeitos citotóxicos e causa necrose na glândula adrenal.^{99,105} Frequentemente a introdução deste fármaco leva à necrose apenas da ZF e da ZR poupando a ZG, com consequente défice apenas em glucocorticoides, e é geralmente transitório após a sua descontinuação, mas até cinco a dez por cento dos cães¹⁰⁴ desenvolvem HoAc permanente com défice concomitante em mineralocorticoides pela continuação da destruição das três camadas adrenocorticais.^{99,104,123,143}

O trilostano é um inibidor enzimático que diminui as concentrações do cortisol e, em menor grau, da aldosterona.^{105,143} Geralmente a supressão adrenal induzida por este fármaco é reversível, mas HoAc primário permanente pode ocorrer pela necrose e hemorragia adrenocortical associadas.^{99,104}

Crise Adrenal

Aproximadamente 30% dos cães¹²³ com HoAc primário apresentam-se numa crise aguda: a crise adrenal.^{123,144} Esta crise envolve um défice em glucocorticoides e em mineralocorticoides.^{107,132} Em casos graves, pela prejudicada manutenção do tónus vascular e contínua perda de fluidos extracelulares, o volume intravascular pode sofrer uma grave depleção levando à diminuição do débito cardíaco, ao choque hipovolémico e à hipoperfusão.^{101,125,132,145} Também podem apresentar fraqueza grave generalizada e/ou colapso.^{106,107} As alterações eletrolíticas características do défice essencialmente em aldosterona (hipercaliémia e hiponatremia), a azotemia pré-renal e as arritmias cardíacas também são fatores que contribuem para esta crise.^{99,104,106,107,123} A crise adrenal representa uma emergência médica em cães e gatos e pode mesmo levar à morte do doente se não for tratada.^{123,125,136,146} Pode ocorrer em apresentação superaguda num animal aparentemente saudável até à manifestação da crise ou num doente já diagnosticado e em tratamento para o HoAc.^{103,105,106,140}

5.1.1. Hipoadrenocorticismo Atípico (eunatrémico/eucaliémico)

O hipoadrenocorticismo atípico consiste na presença de défice em glucocorticoides sem as alterações eletrolíticas características expectáveis no HoAc primário, ocorrendo mais raramente tanto na espécie canina como felina; no caso dos cães representam cerca de 30%⁹⁹ dos casos.^{99,100,104,147} Eletrólitos com valores dentro dos intervalos de referência podem surgir com aldosterona suficiente, insuficiente (reduzida mas não ausente) ou totalmente em défice.¹⁰⁴

O HoAc atípico pode ocorrer numa fase inicial de HoAc primário típico com destruição parcial imunomediada da ZF e ZR, na qual a ZG é poupada.¹⁰⁴ Eventualmente, com a progressão

da doença, a ZG pode ser destruída e desenvolver-se défice em mineralocorticoides semanas a meses depois (usualmente no primeiro ano pós-diagnóstico) – no caso dos cães progride apenas em, aproximadamente, dez por cento¹⁴⁸ dos casos.^{99,101,105,148} Em alguns animais não progride, apesar do mecanismo pelo qual isto acontece não estar elucidado. Não é possível prever quando nem que animais irão progredir de HoAc atípico para HoAc típico.^{104,105,149} Também pode ocorrer na fase inicial do HoAc primário iatrogénico. Raramente são identificadas ou conhecidas outras etiologias de HoAc atípico mas podem ocorrer; por exemplo: já foi descrito num cão com linfoma adrenal bilateral que poupava a ZG.¹⁰⁴

Geralmente é diagnosticado em animais com sinais clínicos gastrointestinais crónicos e vagos e análises sanguíneas e urianálise sem alterações, apesar de poderem estar presentes alterações associadas ao défice em glucocorticoides.^{99,101,104,149} Mesmo com défice total de aldosterona existem animais que permanecem com eletrólitos nos valores de referência, ou seja eletrólitos normais não são necessariamente indicativos de uma ZG funcional, o que pressupõe a existência de mecanismos compensatórios como indicado por Baumstark *et al.* (2014).¹⁵⁰ Estes mecanismos ainda não estão totalmente esclarecidos, mas pensa-se que possa ser por: aumento da taxa do fluxo tubular renal, aumento do número de recetores para a aldosterona ou ambos; também uma dieta com níveis mais elevados de sódio pode ser suficiente para compensar a natriurese e manter os níveis de potássio, devido à conservação do volume do fluido extracelular, em alguns casos.^{99,104,150}

Se for diagnosticado HoAc primário atípico devem ser realizados testes adicionais com o objetivo de avaliar a capacidade secretora da aldosterona de modo a orientar da melhor maneira possível o tratamento, monitorização e prognóstico, que são particularmente importantes na averiguação da progressão de HoAc primário típico ou de animais com produção de aldosterona suficiente ou insuficiente que possam progredir para total défice.^{101,104}

No HoAc primário atípico, ao contrário do que acontece no típico, não é identificada nenhuma predisposição de género; no entanto alguns autores referem que no HoAc atípico os machos são mais afetados que no típico e que as fêmeas são afetadas em 55%.^{105,104,105} Geralmente estes doentes são diagnosticados em idade mais avançada que no HoAc típico.^{101,104} Nos cães a idade média é dos seis aos oito anos, no entanto pode afetar cães com idades inferiores a um ano até aos 14 anos.¹⁰⁴

5.2. Hipoadrenocorticismo Secundário

O HoAc secundário é bastante menos comum, representando cerca de quatro por cento dos casos tanto na espécie canina como felina.¹⁴⁵ Caracteriza-se pelo défice em glucocorticoides com preservação da secreção de mineralocorticoides.⁹⁹ O défice em glucocorticoides aqui presente resulta da disfunção da hipófise (défice em ACTH) e/ou do hipotálamo (défice em CRH).^{99,103} Segundo Ramos *et al.* (2022), é possível fazer a distinção consoante a sua origem, referindo-se à disfunção hipofisária como HoAc secundário e à disfunção hipotalâmica como HoAc terciário (mais raro); apesar desta distinção, como geralmente é difícil distingui-las, é

utilizado apenas o termo HoAc central.¹⁰¹ Porém, Murtagh *et al.* (2014) refere que tal é possível através de uma análise apropriada: um teste de estimulação com CRH.¹⁵¹

O HoAc secundário pode resultar de vários processos vasculares, inflamatórios, infecciosos, traumáticos, neoplásicos ou de anomalias congénitas da hipófise, do hipotálamo ou ambos.^{99,101,152-154} É inevitável após hipofisectomia. Também a administração a longo prazo de glucocorticoides exógenos e de progestagénios (ex. megestrol) podem estar na sua etiologia – iatrogénico; nestes casos geralmente o HoAc é temporário e é mais comum que as outras etiologias descritas.^{99-101,103,105,143}

Por apresentar-se com défice isolado em glucocorticoides é por vezes, embora erradamente, englobado no HoAc primário atípico.¹⁰⁴ Neste caso a secreção de aldosterona é preservada pela pequena influência que a ACTH exerce na sua secreção, não sendo expectáveis anomalias eletrolíticas que não sejam associadas ao défice em glucocorticoides (hiponatremia). O défice em ACTH acaba por levar à atrofia dos córtices adrenais, poupando a ZG.⁹⁹

Animais com défice isolado em glucocorticoides tendem a ser diagnosticados em idades mais avançadas, semelhante ao que se verifica no HoAc primário atípico; também depende da sua etiologia, que pode ser independente da raça, idade ou género.^{101,104} Tal como no HoAc primário atípico, o HoAc secundário é usualmente diagnosticado em doentes com sinais clínicos gastrointestinais crónicos e análises normais.^{101,123}

HoAc Secundário Espontâneo

As etiologias mais comuns descritas no HoAc secundário espontâneo (Figura 15C) incluem: trauma, neoplasias, hipofisite e hipofisectomia.¹⁰⁴ Por exemplo: já foi relatado um caso de HoAc secundário num gato devido a panhipofisite linfocítica e já foi descrito um caso num cão com pan-hipopituitarismo por hipofisite linfocítica e inflamação do hipotálamo.^{154,155} A consequente redução ou total défice na secreção de ACTH, quer seja pela hipófise ou pela redução/défice na secreção de CRH hipotalâmica, vai resultar na atrofia das glândulas adrenais com diminuição da síntese e secreção das hormonas adrenocorticais, principalmente de glucocorticoides.⁹⁹ Se o HoAc secundário espontâneo for diagnosticado é recomendada a realização de imagiologia ao cérebro.^{104,151,154}

HoAc Secundário Iatrogénico

O HoAc secundário iatrogénico é mais comum após a abrupta cessação da administração terapêutica crónica de corticosteroides exógenos (Figura 15D), o que raramente resulta em sinais clínicos, e menos frequentemente pela administração de progestagénios. A administração crónica de corticosteroides leva à supressão do eixo HHA, com possível atrofia adrenal secundária da ZF e da ZR, passível de ocorrer dentro de poucos dias após a sua administração. Contudo a supressão deste eixo é marcadamente variável entre indivíduos.^{99,101,105,143}

Tanto glucocorticoides injetáveis, orais, inalatórios e tópicos (dermatológicos, oftálmicos ou óticos) podem causar a supressão do eixo HHA.^{99,104} Após a interrupção da administração dos corticosteroides geralmente a função adrenal é recuperada gradualmente, demorando mais

ou menos tempo dependendo fundamentalmente se o corticosteroide utilizado era de curta ou longa ação. Corticosteroides injetáveis de longa ação (ex. betametasona) podem suprimir o eixo HHA até cinco semanas⁹⁹. Doses relativamente baixas de corticosteroides sintéticos, mesmo que de curta ação, podem ser suficientes para produzir atrofia adrenal. É importante permitir que haja tempo para a sua recuperação e ter presente que esta depende da potência do corticoide utilizado, da dose e da duração da administração, uma vez que todos os corticosteroides têm capacidade de suprimir o eixo HHA.⁹⁹

5.3. Hipoaldosteronismo Isolado (hiponatremico/hipercaliémico)

O hipoaldosteronismo isolado espontâneo pode ser considerado como uma forma incomum de HoAc e é extremamente raro, com poucos casos relatados até à data.^{99,104,156} Consiste no déficit em mineralocorticoides sem déficit em glucocorticoides.^{99,101,156} O hipoaldosteronismo isolado pode dever-se a disfunção renal ou adrenal: se a etiologia for por disfunção renal ocorre por inadequada secreção de renina (hipoaldosteronismo hiporreninémico), enquanto que na disfunção adrenal deve-se a mutações na cascata de biossíntese da aldosterona e as concentrações de renina vão permanecer altas (hipoaldosteronismo hiperreninémico); sendo assim, a sua etiologia é distinguida através da medição das concentrações de renina sanguíneas.^{99,157,158}

Inesperadamente já foi relatado um caso de um cão diagnosticado primeiramente com déficit isolado em mineralocorticoides e apenas posteriormente, passadas seis semanas, desenvolveu déficit concomitante em glucocorticoides; este caso demonstra a importância da frequente monitorização destes animais.¹⁵⁸

Apesar de bastante raro, o hipoaldosteronismo isolado deve ser considerado como diagnóstico diferencial em casos de hipercaliémia e/ou hiponatremia – alterações eletrolíticas características do déficit em mineralocorticoides – pois falha apenas de uma zona do córtex adrenal pode ocorrer.^{104,150,156}

6. Déficit em Glucocorticoides

O cortisol tem um papel fundamental em vários processos homeostáticos, como referido anteriormente.⁹⁹ O déficit em glucocorticoides tipicamente vai resultar em sinais clínicos gastrointestinais (anorexia, vômitos, diarreia e perda de peso), cuja etiologia é multifatorial, e em alterações no estado mental (letargia). Um sinal bastante característico do hipocortisolismo é a suscetibilidade aumentada ao *stress* e a incapacidade de resposta ao mesmo pela diminuição da sensibilidade vascular às catecolaminas.^{99,101,103}

Fatores consequentes ao hipocortisolismo que podem contribuir para os sinais clínicos gastrointestinais são: diminuição da motilidade gastrointestinal (ileus), permeabilidade vascular aumentada, fraca perfusão tecidual, hipovolemia, estase vascular e ausência dos efeitos anti-inflamatórios; estes fatores podem levar a hemorragias, úlceras, atrofia e inflamação da mucosa gástrica.^{99,103,159} Também hipotensão, hipoglicemia e fraqueza muscular estão associadas. A

hipoglicemia deve-se à diminuição da gluconeogénese hepática e sensibilidade periférica aumentada à insulina.^{99,101} A diminuição ou ausência do cortisol faz com que diminua a supressão sobre os linfócitos e a migração dos eosinófilos para os tecidos e aumenta a sua taxa de produção na medula óssea.¹⁰¹

O défice em cortisol também pode levar a hiponatremia, apesar desta usualmente ser atribuída ao défice em mineralocorticoides. A hiponatremia deve-se à estimulação secundária da secreção de ADH, que sucede pela hipovolemia e pela ausência da inibição do cortisol no núcleo paraventricular; a ADH aumenta a reabsorção de água pelos rins o que também contribui para diluir a concentração de sódio no plasma.^{99,104,107} A hiponatremia, conjuntamente com a perda do gradiente de concentração medular renal, pode levar à PU.⁹⁹

7. Défice em Mineralocorticoides

Os mineralocorticoides controlam a homeostase dos eletrólitos, ácido-base, hídrica e da pressão e volume sanguíneos.¹⁰³ O seu local de ação principal é o túbulo renal, apesar de também exercerem efeitos na regulação do trato gastrointestinal.^{99,101,103,107}

O hipoadosteronismo vai prejudicar, a nível renal, a conservação do sódio e do cloro e a excreção do potássio; conseqüentemente pode levar a hiponatremia, hipocloremia e hipercaliémia. Em associação a estes fatores, a concomitante perda de água pela urina leva à redução do volume extracelular, resultando no desenvolvimento progressivo de: hipovolemia, hipotensão, diminuição do débito cardíaco, efeitos deletérios cardíacos, diminuição da TFG renal com conseqüente azotemia pré-renal, diminuição da perfusão tecidual e hipoxemia.⁹⁹ Contribuindo ainda mais para estes efeitos, também se torna prejudicada a absorção gastrointestinal do sódio, do cloro e da água – agravando a diarreia.^{125,132} Ainda a nível renal, igualmente a reabsorção de bicarbonato e a excreção dos resíduos metabólicos e do hidrogénio prejudicadas podem levar a acidose metabólica. Devido a todas as repercussões referidas, PU com PD compensatória pode desenvolver-se.⁹⁹

8. Diagnóstico e Exames Complementares de Diagnóstico

8.1. História e Sinais Clínicos

Os sinais clínicos do HoAc são frequentemente vagos e facilmente atribuídos a outras doenças mais comuns, não existindo sinais clínicos específicos atribuídos a esta doença apelidada de “O Grande Imitador”. A sintomatologia e história clínica apresentada por cada doente vai depender, embora não exclusivamente, da presença isolada de défice em glucocorticoides ou da existência concomitante de défice em mineralocorticoides, o que influencia na gravidade e cronicidade dos sinais clínicos.^{99,101,105,106} A duração da doença descrita pelos detentores é, geralmente, mais longa (em média quatro meses) em doentes com défice só em glucocorticoides do que em doentes com défice em glucocorticoides e mineralocorticoides (em média um mês). No défice só em glucocorticoides os sinais clínicos tendem a ser mais ligeiros, sendo mais graves quando existe défice em glucocorticoides e

mineralocorticoides.^{99,105,149} É importante averiguar e recolher uma história clínica detalhada do doente, principalmente de terapêuticas já realizadas ou feitas à altura da apresentação, nomeadamente: glucocorticoides, progestagénios, mitotano ou trilostano.¹⁰⁴

A história e os sinais clínicos manifestados podem ter origem aguda (crise adrenal) ou crónica, e os detentores frequentemente descrevem uma doença de curso episódico que vai piorando e melhorando ao longo do tempo e que por vezes manifesta-se ou piora após eventos de *stress*.^{99,101,105} Se animais com sintomatologia crónica não forem diagnosticados e tratados atempadamente podem apresentar-se em crise adrenal.^{101,125,132,145} Muitas vezes os animais afetados têm uma história clínica de doença ou problemas gastrointestinais recorrentes e intermitentes (em aproximadamente 50% dos casos em cães)¹⁰⁵ ou progressivos; posto isto, por vezes os detentores não conseguem estabelecer uma relação da duração ou gravidade da sintomatologia/doença relatando apenas que notam uma melhoria no estado geral do animal após receberem tratamento de suporte, apesar da recorrência dias ou semanas depois.^{99,101,105,123,145,153,160} De seguida, apresenta-se uma tabela com os sinais clínicos mais comuns resumidos (Tabela 31).

Tabela 31: Alterações mais comuns em doentes caninos e felinos com HoAc (fonte: Boysen *et al.*, 2019).¹⁶¹

História e Sinais Clínicos	Exame Físico		Análises Clínicas Laboratoriais						
	Cão	Gato		Cão	Gato		Cão	Gato	
Letargia/Depressão	95%	100%	Depressão	95%	---	Hemograma	Ausência de leucograma de <i>stress</i>	92%	---
Inapetência	90%	---	Desidratação	45%	86%		Neutrofilia	32%	---
Anorexia/Hiporexia	80%	95%	Hipotermia	35%	68%		Anemia não regenerativa	26%	27%
Fraqueza	75%	73%	Colapso/Inabilidade em se levantar	35%	23%		Eosinofilia	20%	9%
Vómitos	75%	55%	TRC aumentado	30%	41%		Linfocitose	13%	27%
Diarreia	40%	---	Pulso fraco	20%	45%		Rácio Na ⁺ : K ⁺ <27	95%	100%
Perda de peso	50%	77%	Bradycardia	23%	18%		Hipercaliémia	85 a 95%	91%
Curso intermitente	40%	32%	Abdómen doloroso	8%	4%		Azotemia	85 a 88%	82%
Resposta anterior à terapia	35%	27%					Hiponatremia	81 a 82%	95%
Tremores	25%	---					Hipocloremia	40 a 68%	73%
Poliúria/Polidipsia	25%	27%				Hiperfosfatemia	68%	68%	
Melena	20%	---				Acidose	40 a 57%	26%	
						Bioquímicas, Ionograma e Equilíbrio Ácido-Base	Enzimas hepáticas aumentadas	30 a 50%	25%
							Hipercalcemia	18 a 40%	23%
							Hipoalbuminemia	6 a 39%	---
							Hipoglicemia	10 a 30%	7%
							Hipocolesterolemia	15%	---
						Lactato elevado	14%	---	
						Densidade Urinária	<1,030	60%	74%

Legenda: --- não relatado ou sem informação disponível; TRC – tempo de repleção capilar.

A sintomatologia mais comum é atribuída ao trato gastrointestinal, manifestando-se por: vômitos (menos comum em gatos), perda de peso, anorexia/hiporexia e diarreia (ainda não relatada em gatos); casos mais graves podem apresentar hemorragia do trato gastrointestinal, evidente em aproximadamente 15%⁹⁹ dos casos em cães, superior e/ou inferior (hematemese, melena, hematoquezia). Também é comum alterações no estado mental, manifestadas por letargia ou depressão, e muitos detentores referem tremores, ataxia, intolerância ao exercício e fraqueza generalizada ou nos membros posteriores, que pode ser tão grave ao ponto do animal demonstrar incapacidade em se levantar.^{99-102,104,105,107,145}

No caso de doença mais grave ou em crise adrenal os animais podem apresentar-se com: desidratação, choque hipovolêmico, colapso e, numa fase inicial, oligúria.^{99,105}

A PD, compensatória à PU, é comum na fase inicial da doença mas à medida que esta vai progredindo acaba por interferir na ingestão de água contribuindo para a desidratação e hipovolemia.¹⁰¹ Convulsões devido à hipoglicemia podem suceder, embora seja raro.^{101,104,105} Regurgitação, pela presença de megaesôfago, também é raro. Ocasionalmente pode haver perda de pelo.^{101,103-105,146} Na presença de HoAc secundário os doentes podem manifestar sintomatologia neurológica consoante a etiologia.¹⁰⁴

8.2. Exame Físico

Tal como na sintomatologia também as alterações ao exame físico são vagas, não específicas e dependem da gravidade e duração da doença.^{99,101} Os indícios mais comuns são: baixa condição corporal, desidratação, letargia, depressão e fraqueza (Tabela 31). Também dor abdominal pode estar presente, apesar de ser menos comum.^{99,101}

Nos casos em que o animal se apresenta gravemente doente e/ou em choque hipovolêmico (crise adrenal) ao exame físico pode verificar-se: frequência cardíaca (FC) normal ou bradicardia, pulso femoral fraco, hipotensão, tempo de repleção capilar (TRC) aumentado e hipotermia.^{99,101} Em doentes que apresentam choque hipovolêmico com FC normal ou bradicardia deve suspeitar-se da existência de hipercalemiemia e de HoAc.^{99,104,106,107} A bradicardia relativa ou ausência de taquicardia compensatória também contribui para a hipotensão, em combinação com a hipovolemia e o fraco tônus vascular.¹⁰¹ Nos gatos a bradicardia e o colapso são menos comuns que nos cães.^{99,162}

A bradicardia não é exclusiva da crise adrenal, tendo já sido relatada na deficiência isolada em glucocorticoides, apesar de rara, em consequência à hipoglicemia ou tônus vagal aumentado.¹⁰⁴ Semelhantemente também o colapso e a hipotensão não são exclusivos: o colapso pode suceder pela hipoglicemia, sépsis e hemorragia gastrointestinal presente, já tendo sido descrito igualmente no HoAc atípico; a pressão arterial sistólica (PAS) em cães com HoAc, segundo um estudo de Seth *et al.* (2011)¹⁶³, varia entre valores de normotensão e hipotensão com valores médios de 90 mmHg à apresentação inicial neste estudo.^{99,105,163}

Ao exame físico, se houver hemorragia gastrointestinal, podem-se verificar mucosas pálidas num grau mais grave.^{99,101} Apesar das alterações descritas o exame físico de alguns

doentes pode estar normal sem qualquer tipo de alterações, principalmente nos casos de déficit isolado em glucocorticoides.⁹⁹

8.3. Análises Clínicas Laboratoriais

O HoAc apresenta algumas anomalias mais características nas análises clínicas laboratoriais como demonstra a Tabela 31, tais como: hiponatremia, hipercaliémia, anemia não regenerativa, linfocitose e azotemia; contudo podem não estar presentes em todos os doentes com HoAc. Por este motivo não podem ser utilizados como diagnóstico, mas sim como suspeita para a existência da doença e realização de testes endócrinos específicos para o diagnóstico definitivo de insuficiência adrenal, uma vez que várias outras doenças também podem apresentar as mesmas alterações analíticas.^{99,101} É pertinente fazer uma avaliação completa do estado geral do doente, incluindo hemograma, bioquímicas, ionograma, equilíbrio ácido-base e urianálise.¹⁰⁵

8.3.1. Hemograma

Alterações no hemograma mais frequentemente vistas incluem anemia não regenerativa normocrômica normocrômica, eosinofilia, neutrofilia e linfocitose; no entanto, somente dez a 30%⁹⁹ dos doentes as apresentam.^{99,101} As alterações hematológicas são consequência do déficit em cortisol, exceto a eritrocitose relativa que é mais comum com déficit em aldosterona.¹⁰⁴

No leucograma uma característica típica e muito comum do HoAc é a ausência do leucograma de *stress*, alterações estas que seriam expectáveis num animal com doença sistêmica.^{99,101} Tipicamente animais com HoAc apresentam o denominado 'leucograma de *stress* reverso' com eosinofilia (perto de 20% dos casos)¹⁰¹, linfocitose (perto de dez a 20%)¹⁰¹ ou linfócitos normais e neutrofilia ou neutrófilos normais; no entanto este só está presente em cerca de dez por cento⁹⁹ dos casos.^{99,101} Neutropenia raramente está presente.¹⁰⁵ Apesar de as alterações no leucograma não serem diagnósticas para o HoAc tem sido descrito que a contagem de linfócitos é o parâmetro mais fiável no hemograma, inclusive num estudo realizado por Seth *et al.* (2011)¹⁶³ a presença de linfopenia excluiu o diagnóstico de HoAc, principalmente quando combinada com o rácio sódio:potássio; adicionalmente também têm sido descritos métodos com a mesma finalidade utilizando o rácio linfócitos:neutrófilos.^{99,101,163}

Frequentemente também é identificada eritrocitose relativa e/ou anemia nas diferentes apresentações do HoAc. A anemia é relatada em sensivelmente 30%¹⁰¹ dos casos: na maioria tem carácter não regenerativo pela ausência da estimulação da eritropoiese devido ao déficit em cortisol; no entanto, se houver anemia grave devido a hemorragia gastrointestinal (sensivelmente em cinco por cento dos casos)⁹⁹, alguma resposta regenerativa pode estar presente. Todavia a presença de anemia é mais comum em animais com déficit isolado em glucocorticoides (sensivelmente em 60%)¹⁰¹ pelo carácter mais crónico e desidratação menos grave nesta apresentação de insuficiência adrenal – 'anemia de doença crónica' – apesar da sua possível presença em qualquer forma de HoAc. Em animais desidratados é comum haver hemoconcentração que disfarça a anemia tornando-se evidente somente após reidratação e

restabelecimento do volume circulante. A eritrocitose relativa encontra-se em torno de 17%¹⁰¹ dos casos de HoAc primário, o que reflete a depleção mais grave no volume sanguíneo nesta forma de insuficiência adrenocortical.^{99,101,105}

8.3.2. Bioquímicas

Nas análises bioquímicas as irregularidades mais frequentemente encontradas incluem: azotemia, hipoalbuminemia, hipocolesterolemia, hipoglicemia e enzimas hepáticas aumentadas. Normalmente após o tratamento do HoAc estas alterações resolvem-se por completo.⁹⁹

A azotemia é uma alteração frequente, tanto em cães como em gatos, e é maioritariamente de origem pré-renal.^{99,101} Advém secundariamente da redução da perfusão renal e associada diminuição na TFG, decorrentes em consequência da hipovolemia e hipotensão.^{99,101,103} A creatinina está elevada em torno de 66% dos casos e a ureia em 82%.¹⁰¹ O aumento da ureia pode ser ainda mais significativo que o da creatinina na presença de hemorragia gastrointestinal – fornece substrato para a produção de amónia que é absorvida e transformada em ureia no fígado.^{99,101} Habitualmente no HoAc atípico e no secundário a azotemia é menos grave.¹⁰⁴

A hipoglicemia pode ser encontrada até um terço dos casos devido à diminuição da gluconeogénese hepática e sensibilidade periférica aumentada à insulina sentida pela hipocortisolemia.¹⁰¹ Usualmente é subclínica, apesar de poder ser tão grave que cause convulsões (raro).^{99,105} Em conjunto com o défice em cortisol, a anorexia agrava a hipoglicemia.^{100,104}

A hipoalbuminemia e hipoproteinemia encontradas são mais comuns e marcadas nos casos de défice isolado em glucocorticoides – no HoAc típico apenas se encontra em cerca de 15%^{105,99,105} A etiologia é multifatorial e inclui: ingestão insuficiente de nutrientes, síntese prejudicada (dano hepático), absorção insuficiente de nutrientes e hemorragia ou perdas gastrointestinais (enteropatia com perda de proteína).^{99,101,103} A hipocolesterolemia é igualmente mais comum nos casos de défices isolados em glucocorticoides (cerca de 75% *versus* 15 a 20%)^{101,99,101} Suspeita-se que está relacionada a deficientes absorções da gordura gastrointestinal, que se prolonga em animais com sinais gastrointestinais mais crónicos.¹⁰¹

A respeito das enzimas hepáticas, em cerca de 30% dos animais têm ligeiros aumentos na ALT, ALP e AST.¹⁰¹ A hipoperfusão e hipoxia hepática, hipotensão, colestase e possível hepatite imunomediada concomitante são fatores que predis põem ao seu aumento.^{99,101,103,105}

8.3.3. Ionograma e Equilíbrio Ácido-Base

O HoAc apresenta alterações eletrolíticas características, principalmente na presença de défice em mineralocorticoides, apesar de existir variabilidade ou de estes poderem estar normais e serem encontradas nas várias formas de HoAc. Tipicamente são encontradas hipercaliémia, hiponatremia e hipocloremia em mais de 80%¹⁰¹ dos casos.^{101,103,105,107} Outras alterações que também são comuns envolvem hipercalcemia e hiperfosfatemia. Na maior parte dos casos o tratamento do HoAc resulta na completa resolução destas alterações.⁹⁹

A hiponatremia resulta dos efeitos do hipoaldosteronismo que prejudicam a conservação do Na⁺ renal, acabando por ser excretado na urina (natriurese). O hipocortisolismo também participa na hiponatremia: aumenta a secreção da ADH, que aumenta a reabsorção de água nos rins diluindo a concentração de Na⁺ no plasma, e devido às alterações gastrointestinais há perdas entéricas de Na⁺.^{99,104,107,164} A hipocloremia verifica-se porque o Cl⁻ tende a seguir o Na⁺; o Cl⁻ também sofre diminuição na sua reabsorção tubular renal e perdas a nível gastrointestinal.¹⁰³

A hipercaliémia deve-se essencialmente à excreção tubular renal danificada onde o K⁺ é reabsorvido, aumentando a sua concentração no sangue. O K⁺ tem particular importância na função celular e na transmissão neuromuscular, pelo que os efeitos da hipercaliémia podem apresentar um risco à vida do doente, principalmente pelos distúrbios na condução cardíaca causados que levam à bradicardia, fibrilhação ventricular e paragem ventricular ou cardíaca. O aumento do K⁺ nos gatos normalmente não é tão grave como a observada nos cães.⁹⁹

Quando são conhecidas as concentrações de Na⁺ e K⁺ séricos é possível aferir o rácio sódio:potássio (Na⁺:K⁺), que pode ser utilizado na diferenciação do HoAc com outras doenças que causem alterações eletrolíticas semelhantes e como guia no planeamento do diagnóstico e no tratamento de emergência, enquanto se procede com a investigação endócrina para um diagnóstico definitivo. O valor normal para este rácio é de 27:1 a 40:1. Devido aos valores diminuídos de Na⁺ e aumentados de K⁺ o rácio muitas vezes está diminuído, e quanto menor o rácio maior é a especificidade para um possível diagnóstico de HoAc.^{99,101} Um rácio <27 é considerado bastante sensível e específico para HoAc e deve levantar suspeitas e ser investigado a partir deste valor; contudo, num estudo realizado por Adler *et al.* (2007)¹²⁶ um rácio <24 teve 100% de especificidade e 79% de sensibilidade, enquanto que num estudo feito por Boretti *et al.* (2015)¹⁶⁵ a sensibilidade foi apenas de 56%; um rácio <20 é bastante sugestivo.^{99,103,126,163,165} Quando se avalia este rácio é importante ter em consideração que várias outras afeções podem apresentar alterações no rácio Na⁺:K⁺, pelo que um rácio com valores inferiores não fornece um diagnóstico definitivo e valores superiores não excluem o HoAc.^{99,100,105}

Aproximadamente 30%¹⁰¹ dos cães têm hipercalcemia e é menos frequente no HoAc atípico.^{101,104} Nos gatos é menos comum.⁹⁹ Apesar do motivo pelo qual acontece este aumento no cálcio não ser totalmente conhecido acredita-se que se deve à diminuição da excreção renal (calciúrese pela ausência do efeito calciúrico do cortisol) por diminuída TFG e aumento da absorção a nível intestinal. Frequentemente esta hipercalcemia é ligeira mas pode ser grave.^{101,104} O aumento do fósforo – hiperfosfatemia – sucede pela diminuição da TFG e excreção renal, conseqüentemente à desidratação e hipovolemia que levam à diminuição na perfusão renal. A hiperfosfatemia é vista frequentemente em doentes azotémicos.^{101,103,105}

Acidose metabólica está presente em cerca de dois terços¹⁰¹ dos doentes; é menos comum nos felinos mas pode ser grave.^{101,132,144} Tipicamente é atribuída ao facto de o hipoaldosteronismo prejudicar a excreção tubular renal de H⁺, aumentando a sua concentração no sangue, e promover a hipotensão e diminuída perfusão tecidual pela hipovolemia que resulta em acidose láctica.^{99,101,132} Contudo, num estudo recente de Osborne *et al.* (2020) foi identificado

que a acidose metabólica deve-se sobretudo à perda de água livre secundariamente à hiponatremia e não a acidose láctica, exercendo esta pouca influência.¹³² Outros fatores que podem acentuar a acidose metabólica são a existência concomitante de hipercaliemia, que prejudica a síntese e excreção da amônia, e a hiperfosfatemia que tem um efeito acidificante.^{101,132} Tipicamente a acidose é ligeira.^{99,101}

8.3.4. Urinálise: Densidade Urinária

Ao contrário do que seria esperado na presença de azotemia pré-renal, animais com HoAc têm frequentemente densidade urinária (DU) diminuída (<1,030), encontrada em cerca de 60%⁹⁹ dos cães e 74%¹⁶¹ dos gatos, ou no intervalo isostenúrico (1,008 a 1,012).^{99,105,106,123,161} Com déficit isolado em glucocorticoides é mais provável os valores estarem normais.¹⁰⁴ A habilidade prejudicada em concentrar a urina pode dever-se à perda crônica de Na⁺ pela urina com depleção do Na⁺ medular, perda do gradiente de concentração normal medular e afetada reabsorção de água tubular renal.⁹⁹

Uma vez que doentes com HoAc têm DU consistente com o esperado em casos de falha renal primária é necessária uma interpretação cuidadosa para diferenciar azotemia pré-renal de renal, uma vez que doentes com insuficiência adrenal podem ter uma lavagem medular secundária à hiponatremia e DU diminuída indevida. Por este motivo pode ser difícil distinguir entre HoAc e doença renal na ausência de análises endócrinas.^{99,107}

8.4. Exames Imagiológicos

8.4.1. Radiologia

Radiograficamente é possível aferir sinais não específicos associados à hipovolemia, onde a possibilidade de estarem presentes é maior com déficit em mineralocorticoides. Estes sinais podem ser manifestados em raio-x torácicos, exemplificados na Figura 16A, ou abdominais por microcardia, diâmetro reduzido da veia cava caudal e dos vasos pulmonares e microhepatia.^{99,101,105}

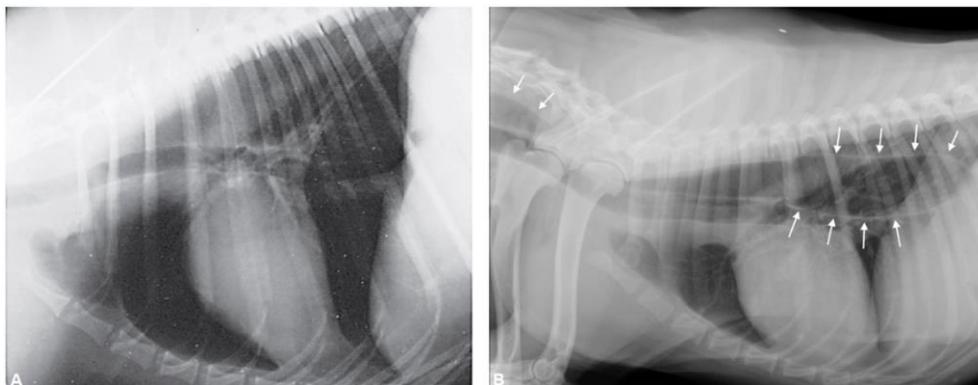


Figura 16: Alterações radiográficas observadas em cães com HoAc: A - microcardia e diâmetro reduzido da vasculatura; B - megaesófago/dilatação esofágica difusa (setas brancas). Fonte: Behrend *et al.*, 2015 e Kelly, 2020.^{99,166}

A nível torácico pode ser encontrado megaesófago ou dilatação esofágica, normalmente reversível, na raça canina (Figura 16B). A etiopatogenia exata não é conhecida, mas é sugerido

que seja devido aos desequilíbrios no Na⁺ e no K⁺ que afetam o potencial de membrana e a função neuromuscular; no entanto, também já foi relatado em cães com déficit isolado em glucocorticoides, suportando a hipótese que o déficit em cortisol e a fraqueza muscular associada também podem contribuir para a sua etiologia.^{101,105,166}

As alterações mencionadas geralmente reverterem após o tratamento do HoAc.^{99,105,166}

8.4.2. Ecografia

A avaliação ecográfica das glândulas adrenais não é necessária para o diagnóstico de HoAc, mas pode providenciar informações sugestivas da doença, uma vez que grande parte dos doentes tem uma redução mensurável no seu tamanho apresentando adrenais pequenas, achatadas, isoecoicas e difíceis de localizar.^{101,105,128,160}

Ecograficamente, em cães saudáveis, a adrenal esquerda no plano longitudinal tem uma aparência típica bilobada (forma de amendoim – Figura 17B) principalmente em animais de menor tamanho, pois em cães com maior tamanho torna-se mais alongada e linear; a adrenal direita tem uma forma mais variável em cunha ou seta. Pelo contrário, nos felinos ambas as adrenais têm aparência idêntica oblonga bilobada (forma de feijão – mais comum), oval ou fusiforme. Na imagem ecográfica são uniformemente hipoecoicas em relação à gordura circundante e rodeadas por um halo fino hiperecoico (gordura retroperitoneal mascarando a fina cápsula); por vezes, uma região exterior hipoecoica e interior hiperecoica podem ser identificadas, embora mais raramente na espécie felina: a distinção córtico-medular.^{99,111,127,167}

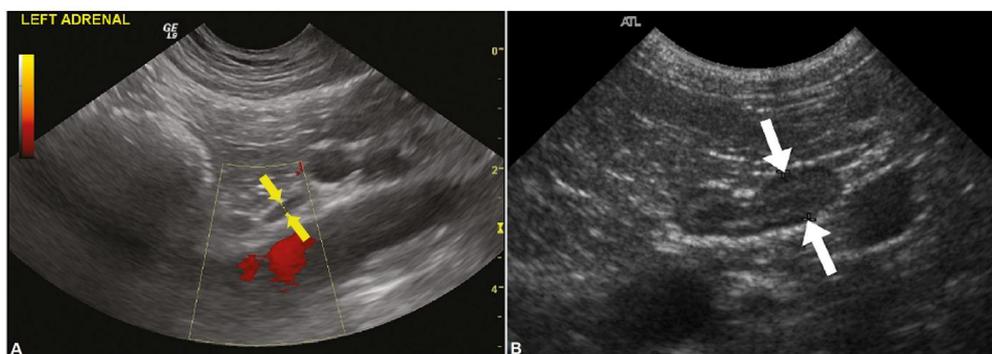


Figura 17: Imagens ecográficas de: A – glândula adrenal esquerda [setas amarelas] com largura diminuída (2,5 mm) num cão com HoAc; B – glândula adrenal esquerda com aparência típica bilobada [setas brancas] num cão saudável. Fonte: Spence *et al.*, 2018 e Agthe, 2012.^{106,167}

Num estudo realizado por Wenger *et al.* (2010)¹²⁸ foi identificado que uma largura da adrenal esquerda nos cães <3,2 mm é altamente sugestivo de HoAc, como exemplificado na Figura 17A, contudo valores <2,8 mm apresentaram uma maior sensibilidade e especificidade, e regularmente a adrenal direita não é identificada o que também pode ser justificado pela sua localização de mais difícil acesso – resultados concordantes foram encontrados num estudo mais recente realizado por Loretto *et al.* (2016)^{160,128,160} Nos gatos têm sido relatados valores <3 mm ou <2,8 mm.¹²⁷ A avaliação do tamanho destas glândulas deve ser feita cautelosamente, pois é necessário ter em consideração que o peso corporal pode afetar a largura das adrenais, particularmente na raça canina onde existem raças com tamanhos muito variáveis. Por este

motivo, um valor exato com objetivo diagnóstico não pode ser aplicado mas a identificação de glândulas adrenais pequenas e a presença de sinais clínicos e análises sugestivas devem levantar suspeitas para o HoAc e posterior investigação endócrina.^{99,101,105,111,127,128,160}

Glândulas adrenais que apresentem tamanho normal ou superior não excluem o diagnóstico de HoAc: no caso de doença infiltrativa (linfoma ou neoplasia metastática), fase inicial da inflamação, destruição granulomatosa, necrose, amiloidose ou hemorragia pode acontecer. Um exame ecográfico pode também ser realizado em doentes com HoAc já diagnosticados com fraca ou ausência de resposta ao tratamento.^{99,105,126-128,168}

8.5. Eletrocardiografia

Uma das sequelas mais graves que se pode encontrar no HoAc é a condução cardíaca anormal causada pela hipercaliémia, que resulta na diminuição da velocidade de propagação dos impulsos o que leva as células do miocárdio a serem muito mais lentas a atingir o potencial de ação com alterações características no eletrocardiograma (ECG). Estas alterações podem manifestar-se por bradicardia, diminuição do débito cardíaco, paragem atrial e, em casos mais graves, fibrilhação ou paragem ventricular, paragem cardíaca e morte.^{99,105,123,143,169-171} Na espécie felina estas anomalias cardíacas, além da bradicardia e da paragem atrial, ainda não foram relatadas.^{99,100,171,172}

A hipercaliémia vai resultar numa diminuição do potencial de repouso da membrana, sendo que deveria resultar num aumento da excitabilidade da membrana. Esta contradição verifica-se pela persistente da despolarização que inativa os canais de Na⁺ na membrana celular consequentemente diminuindo a excitabilidade e manifestando-se clinicamente por fraqueza muscular e condução cardíaca anormal.¹⁰¹

Normalmente a hipercaliémia pode resultar numa sequência característica de alterações no ECG que refletem os efeitos do aumento do K⁺ na despolarização atrial e ventricular (onda P e complexo QRS) e na repolarização (onda T – repolarização ventricular). As alterações iniciais observadas, ilustradas na Figura 18, são: o aumento na amplitude da onda T, que se torna mais estreita e pontiaguda, e intervalo QT mais curto; segue-se a diminuição na amplitude da onda P, intervalo PR prolongado (bloqueio atrioventricular de 1º grau), diminuição da amplitude e aumento do intervalo do complexo QRS, aumento do intervalo QT e eventual ausência da onda P (paragem atrial); por fim, sucedem-se complexos QRS cada vez mais alongados e um padrão de uma onda sinusoidal pela fusão do agravamento no aumento do intervalo do complexo QRS com a onda T seguido de *flutter*, fibrilhação e assistolia ventricular.^{99,106,123,153,169}



Figura 18: ECG de um cão com HoAc e hipercaliêmia (9,2 mEq/L) onde é possível averiguar: ausência intermitente da onda P, amplitude diminuída do complexo QRS e onda T estreita e pontiaguda (fonte: Paik *et al.*, 2016).¹⁷³

A hiponatremia, a acidose metabólica e alterações rápidas na concentração de K^+ podem realçar os efeitos da hipercaliêmia; pelo contrário, a hipercalcemia reduz os efeitos cardíacos da hipercaliêmia aumentando a estabilidade da membrana. Um ECG normal não exclui hipercaliêmia e existe variabilidade entre doentes nos efeitos cardíacos e a concentração de K^+ . Posto isto, as alterações no ECG não podem ser utilizadas para estimar a gravidade da hipercaliêmia e podem nem estar presentes mesmo com hipercaliêmia grave.^{99,101,170,171} Todavia, hipercaliêmia grave é uma emergência médica. Complementarmente, o ECG deve ser utilizado durante o tratamento e monitorização do HoAc em que se verificam alterações cardíacas.⁹⁹

8.6. Análises Endócrinas da Função Adrenocortical

A avaliação da função adrenal deve ser feita com base na história clínica, sinais clínicos e análises laboratoriais e considerada em qualquer animal com sinais gastrointestinais crónicos e recorrentes antes de se realizarem testes mais invasivos (ex.: endoscopia ou biópsia), e é através destas análises que se obtém o diagnóstico definitivo de HoAc. Antes de se executar qualquer uma das análises que irão ser descritas, deve ser analisada a história clínica do doente, pois deve ser excluída a administração anterior de corticoterapia e progestagénios que afetam a sua interpretação ao interagir com o cortisol ou ao inibir o eixo HHA.¹⁰¹ Como já referido, o tempo necessário após corticoterapia para uma correta interpretação dos resultados destes testes pode variar desde dias (48h) até semanas (cinco a oito) dependendo da duração, potência e dose do fármaco utilizado.⁹⁹ Em determinados casos podem ser realizados testes de estimulação sequenciais para avaliar o retorno completo da função adrenal.⁹⁹

8.6.1. Concentração Basal de Cortisol

A concentração basal sérica de cortisol pode ser utilizada como um teste inicial para excluir o HoAc, desde que corticoterapia recente não tenha sido administrada – corticosteroides podem ser medidos nesta análise ou suprimir o cortisol endógeno. Valores de cortisol basal $>2 \mu\text{g/dL}$ ($>55 \text{ nmol/L}$) não suportam o diagnóstico de HoAc, enquanto que valores $<2 \mu\text{g/dL}$ são sugestivos, mas não são adequados para diagnosticar definitivamente e nestes doentes deve ser realizado um teste de estimulação com ACTH para confirmação, visto que por vezes animais com eixo adrenal normal podem ter concentrações basais de cortisol baixas e uma resposta normal na administração de ACTH.^{99,101,105,174} Contribuindo para este facto, estes valores têm

demonstrado uma sensibilidade de 94 a 100% mas uma especificidade apenas de 20 a 78,2%; é possível aumentar a especificidade para 91,5 a 98,2% quando são utilizados valores $<1 \mu\text{g/dL}$ ($<28 \text{ nmol/L}$), mas a sensibilidade diminui para 85,7 a 100% o que possibilita um maior número de falsos negativos.^{101,103,175}

Já existem testes rápidos de cortisol basal passíveis de serem realizados no local – como por exemplo o Teste SNAP® de Cortisol da IDEXX (IDEXX Laboratories Inc., Westbrook, Estados Unidos da América) – e são úteis para uma confirmação diagnóstica inicial, mas devem ser sempre confirmados com resultados do laboratório de referência.⁹⁹ Devido à instabilidade da ACTH endógena, a medição da concentração basal de cortisol é uma análise mais barata e fácil de executar.¹⁷⁵

8.6.2. Teste de Estimulação com ACTH

O teste de estimulação com ACTH avalia as reservas adrenais analisando a resposta do cortisol à administração de ACTH exógena (sintética) e é considerado o teste de excelência para o diagnóstico e confirmação do HoAc.^{99,101,104,174} Pode ser ainda realizado, como já referido, em testes sequenciais durante o desmame gradual da corticoterapia para avaliar o retorno da função adrenal.¹⁰⁴ Este teste é feito utilizando polipéptidos sintéticos que contêm aminoácidos biologicamente ativos da ACTH em solução injetável (medicina veterinária: tetracosactida – Cosachten®, Dechra, Northwich, Inglaterra; medicina humana: tetracosactida – Synacthen®, Alfasigma, Bolonha, Itália ou cosintropina – Cortrosyn®, Amphastar, Rancho Cucamonga, Estados Unidos da América).^{99,165,176,177} O ACTH em gel não é recomendado devido a resultados inconsistentes.⁸⁴ O protocolo para este teste é o seguinte: colher uma primeira amostra de sangue antes da administração da ACTH sintética (pré-ACTH), de seguida administrar a ACTH sintética, IV ou IM, numa dose de $5 \mu\text{g/kg}$ (nos felinos utiliza-se a mesma dose ou $125 \mu\text{g/gato}$), e por fim colher a segunda amostra de sangue 60 a 90 minutos após a administração (pós-ACTH). As duas amostras são posteriormente analisadas de modo a averiguar a concentração de cortisol sérico.^{99-101,105,176-178} Doses de $5 \mu\text{g/Kg}$ são as recomendadas e tipicamente utilizadas, porém doses de $1 \mu\text{g/Kg}$ já foram relatadas como suficientes e adicionalmente reduzem os custos deste teste. Em animais gravemente desidratados e/ou hipovolémicos é recomendada a administração IV; na administração IM a absorção pode ficar afetada e ser mais lenta o que pode afetar a interpretação dos resultados.^{101,103,105,179}

Um diagnóstico de HoAc é obtido quando há evidências de diminuição das reservas de cortisol adrenal na ausência de corticosteroides exógenos recentemente administrados.¹⁰¹ Se os valores de cortisol nas amostras pré e pós-ACTH forem $<2 \mu\text{g/dL}$ ($<55 \text{ nmol/L}$) é considerado diagnóstico de HoAc; não obstante, em

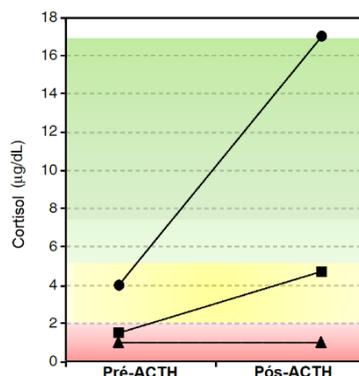


Figura 19: Resposta e interpretação do teste de estimulação com ACTH demonstrando resposta normal (verde ●), no limite (amarelo ■) e hipoadrenal (vermelho ▲). Fonte: Behrend *et al.*, 2015.⁹⁹

animais com hipoadrenocorticismo são encontrados frequentemente valores $<1 \mu\text{g/dL}$ (Figura 19).^{99,101} Valores de cortisol pós-ACTH entre 2 a 5 $\mu\text{g/dL}$ são frequentemente associados à administração recente de corticosteroides e não a HoAc, mas podem ocorrer no HoAc secundário. No HoAc primário iatrogénico é comum encontrar-se valores de cortisol pós-ACTH entre 2 a 7 $\mu\text{g/dL}$ (200 nmol/L).^{99,105} Deve-se ter presente que animais com perda de função adrenal progressiva podem inicialmente ter valores no limite, diminuindo com a progressão da doença; se houver esta suspeita o teste deve ser repetido entre uma a quatro semanas depois.⁹⁹

Similarmente aos outros testes, também no teste de estimulação com ACTH o doente não deve estar sob a influência de corticosteroides. Porém, se for clinicamente necessária a administração de corticoterapia antes da realização deste teste deve ser utilizada dexametasona.⁹⁹ A dexametasona também interfere na resposta, mas ainda providencia uma estimulação adequada para o diagnóstico ou exclusão de HoAc, sendo improvável causar supressão completa da resposta ao ACTH exógeno após uma única dose.¹⁰¹

Este teste pode ajudar a fazer alguma distinção entre o HoAc espontâneo e iatrogénico, mas não é totalmente preciso. Outra limitação deste teste é que, para além de não distinguir entre estas duas formas de HoAc, também não distingue entre HoAc primário e secundário e, apesar de extremamente raro, não identifica o défice isolado em mineralocorticoides.^{101,104,105}

8.6.3. Concentração de ACTH Endógena

A medição da concentração de ACTH endógena (basal) no sangue é particularmente útil em animais com HoAc já diagnosticado, principalmente em animais hipoadrenais com eletrólitos nos intervalos de referência, uma vez que permite essencialmente a diferenciação entre HoAc primário e secundário. Em animais com HoAc secundário são esperadas baixas ou normais concentrações de ACTH endógena, enquanto valores acima do intervalo de referência confirmam a existência de HoAc primário (Figura 15).^{99,101,142} Por exemplo: num estudo realizado por Peterson *et al.* (1996) cães com HoAc primário tiveram concentrações de ACTH endógena de 44 a 1254 pmol/L enquanto que cães com HoAc secundário tiveram valores de 1 a 2 pmol/L, num intervalo de referência de 2,2 a 20 pmol/L.¹⁸⁰

Deve ser consultado o laboratório de referência de modo a seguir as corretas instruções para a colheita, manuseamento e transporte da amostra, na medida em que a ACTH endógena é uma hormona bastante lábil. Cuidados a ter incluem: a amostra não deve ficar à temperatura ambiente mesmo por curtos períodos de tempo e o contato com o vidro tem de ser evitado.^{99,101}

A concentração de ACTH endógena tem sido sugerida para utilização na monitorização de modo a aferir a suplementação de glucocorticoides, mas são necessárias investigações adicionais para melhor determinar o seu uso para este fim.¹⁸¹

8.6.4. Rácio Cortisol:ACTH

O rácio cortisol:ACTH (CAR) tem-se revelado valioso como alternativa no diagnóstico de HoAc primário com a grande vantagem de ser necessária apenas uma única amostra de sangue,

além dos menores custos associados. A sua principal limitação deve-se aos cuidados a ter com a amostra pela instabilidade da ACTH, como referido anteriormente.^{101,105,165,175}

No HoAc primário uma diminuição neste rácio tem sido demonstrado (cortisol em concentrações baixas e ACTH em concentrações altas).^{104,105} A sua utilidade para o diagnóstico de HoAc secundário ainda requer mais investigação, uma vez que este não é identificado nesta análise.^{104,165} Num estudo realizado por Boretti *et al.* (2015) em cães, um rácio $\leq 0,01$ apresentou uma sensibilidade diagnóstica de 100% e especificidade de 99%.¹⁶⁵ Não obstante, ainda é necessária mais investigação antes da sua utilização clínica.¹⁰⁵

8.6.5. Concentração Basal de Aldosterona

Na grande maioria dos casos o défice em mineralocorticoides é deduzido pelas concentrações anormais de eletrólitos, principalmente do sódio, potássio ou ambos. No entanto sabe-se que animais com défice em mineralocorticoides podem ter eletrólitos normais e têm o risco de futuramente desenvolverem distúrbios eletrolíticos. A capacidade secretora da aldosterona basal pode ser avaliada pela medição da sua concentração plasmática pré-ACTH e pós-ACTH, igualmente ao referido no procedimento do teste de estimulação com ACTH.^{101,150}

Teoricamente, a avaliação da concentração da aldosterona plasmática (PAC) também pode ajudar na diferenciação do HoAc primário e secundário, dependendo da etiologia. São esperados valores pré e pós-ACTH baixos ou não detetáveis no HoAc primário e no défice isolado em mineralocorticoides (7 a 105 pg/mL) e dentro do intervalo de referência no HoAc secundário e no défice isolado em glucocorticoides.^{99,101,105} Existem ainda autores que referem que doentes com eletrólitos normais e aumentos ligeiros na concentração de aldosterona pós-ACTH podem estar em risco de desenvolver distúrbios eletrolíticos num futuro próximo, apesar de ser sempre imprevisível – casos de aldosterona suficiente ou insuficiente; nestes casos é sugerida a repetição da análise após três meses.^{101,104} Este teste também pode ser útil em providenciar informações sobre a necessidade da suplementação crónica com mineralocorticoides. Mais estudos são necessários para averiguar valores concretos na medição da aldosterona.^{101,104,150}

8.6.6. Rácio Aldosterona:Renina

A medição do rácio aldosterona:renina (ARR) tem sido avaliado em cães com HoAc primário e défice isolado em mineralocorticoides com objetivo diagnóstico.^{99,101,157} Nestes casos é expectável hipoaldosteronismo e elevação da renina plasmática que se manifesta pela diminuição deste rácio, demonstrado num estudo efetuado por Javadi *et al.* (2006) em cães.¹⁵⁷

As principais limitações desta análise incluem a medição da renina que atualmente não é feita por rotina e não se encontra facilmente disponível para a realização na clínica ou hospital veterinário.^{99,101}

8.6.7. Rácio Cortisol:Creatinina Urinário

O rácio cortisol:creatinina urinário (RCCU) aparenta ser um teste confiável, apesar de ainda ser necessária mais investigação para o seu uso. Este rácio tem a vantagem de apenas requerer uma única amostra de urina, o que o torna mais económico, fácil de executar e menos invasivo para o animal.¹⁷⁵

Num estudo elaborado por Del Baldo *et al.* (2022) este rácio foi significativamente mais baixo em cães com HoAc e valores $<1,4 \times 10^{-6}$ revelaram uma sensibilidade de 100% e especificidade de 97,3% no diagnóstico, contudo este estudo utilizou uma pequena amostragem de animais.¹⁷⁵ A maior especificidade deste rácio, quando comparado à medição do cortisol endógeno na deteção de HoAc, deve-se ao facto do rácio contornar o problema da secreção normal episódica do cortisol, pois mede a sua produção durante um período de várias horas. Este rácio requer mais estudos para averiguar se permite a diferenciação entre animais com HoAc e animais com doenças que “imitam” o HoAc.¹⁷⁵

8.6.8. Concentração de Sódio Urinário

A concentração de sódio na urina pode ser um teste útil para avaliar a probabilidade de HoAc em animais hiponatrémicos, uma vez que nestes doentes é de esperar que o sódio urinário se encontre inapropriadamente alto.¹⁸²

Num estudo realizado por Lennon *et al.* (2018), valores <30 mmol/L em cães hiponatrémicos sugeriram que o HoAc era improvável e valores >30 mmol/L suportaram a existência de HoAc, contudo a amostragem neste estudo era pequena.¹⁸² Mais investigação é necessária para aferir a utilidade desta medição na exclusão do HoAc.¹⁸²

8.7. Software de Diagnóstico: Modelo de Regressão Logística e Modelo de Aprendizagem Automática

Um modelo de regressão logística tem sido avaliado. Este consiste na avaliação combinada de variáveis do hemograma, análises bioquímicas e ionograma num modelo simples de regressão logística, uma vez que as variáveis têm maior valor diagnóstico combinadas do que individualmente.¹⁸³ Num estudo realizado por Borin-Crivellenti *et al.* (2017) em cães foram utilizadas as variáveis: ALP induzida por corticosteroides, rácio $\text{Na}^+:\text{K}^+$, eosinófilos, creatinina quinase, ureia e albumina.¹⁸³ Em animais com suspeita de HoAc estas variáveis são introduzidas num programa de *software* no computador e com base numa equação são disponibilizados valores que ditam a probabilidade do diagnóstico de HoAc. Este estudo obteve uma sensibilidade de 98% e especificidade de 100%.¹⁸³

Mais recentemente foi desenvolvido por Reagan *et al.* (2019) um modelo de aprendizagem automática com objetivo de rastrear e diagnosticar HoAc em cães, independentemente de se tratar de défice em glucocorticoides e mineralocorticoides ou apenas em glucocorticoides.¹³⁹ Este modelo utiliza e analisa os vários parâmetros do hemograma, análises bioquímicas, ionograma e equilíbrio ácido-base por meio de um algoritmo baseado em árvores de decisão.

Posteriormente este algoritmo gera a sua previsão numa interface gráfica através de uma probabilidade percentual em conjunto com um resultado geral positivo ou negativo. Permite ainda identificar animais em alto risco ou com suspeita de HoAc e nestes casos sugere prosseguir com a investigação e a realização de testes confirmatórios. Neste estudo foi obtida uma sensibilidade de 96,3% e uma especificidade de 97,2%.¹³⁹

No entanto, para ambos os métodos, mais investigações são necessárias.^{139,183}

9. Tratamento e Monitorização

A abordagem terapêutica do HoAc vai depender se o doente se apresenta numa crise adrenal ou com doença crónica e da natureza da insuficiência (défice em glucocorticoides, mineralocorticoides ou ambos). Doentes com HoAc primário típico frequentemente apresentam-se em crise adrenal aguda que requer terapia imediata e agressiva, enquanto no défice isolado em glucocorticoides, pelo curso crónico da doença, representa mais um desafio diagnóstico que terapêutico. É importante a confirmação do diagnóstico na apresentação inicial, visto que após iniciada a terapêutica com glucocorticoides é difícil a sua confirmação.^{99,104,105}

9.1. Tratamento Agudo: Crise Adrenal

O tratamento da crise adrenal é direcionado essencialmente para a correção da hipotensão, hipovolemia, desequilíbrios eletrolíticos, acidose metabólica, hipoglicemia, anemia, melhorar a integridade vascular e fornecer uma fonte imediata exógena de glucocorticoides. Apesar da importância de estabelecer um diagnóstico antes de iniciar o tratamento, em animais que se apresentem em choque é primordial iniciar a terapêutica e a correção da hipovolemia deve ser sempre prioritária, uma vez que a morte resultante de uma crise adrenal é frequentemente atribuída ao choque e colapso vascular (hipovolemia).^{99,103,105,159,181}

A maioria dos cães responde rapidamente ao tratamento (dentro de horas) e demonstra uma melhoria clínica dentro de 24 a 48 horas, mas em doentes gravemente debilitados pode demorar dois a três dias. Os felinos tendem a responder mais lentamente e podem demorar três a cinco dias a demonstrar melhoras significativas. Após a crise e choque iniciais e, se for o caso, cessação dos vómitos os animais são lentamente introduzidos a água, comida e terapêutica por via PO em vez de parentérica.^{99,100,105,147,159} Regra geral os cães têm alta médica ao fim de três a cinco dias após a apresentação inicial.¹⁰⁵

9.1.1. Fluidoterapia e Correção da Hiponatremia

A fluidoterapia deve ser administrada inicialmente em doses de choque (cão: 60 a 90 mL/kg, gato: 40 a 60 mL/kg) com uma solução cristalóide em bólus (um quarto a um terço da dose de choque) durante 10 a 20 minutos nas primeiras uma a duas horas até que o doente esteja hemodinamicamente estável.^{99,105,106,125,159,162,169,184} O tipo de fluido utilizado deve ter em consideração a gravidade da hiponatremia, pois um aumento muito rápido na concentração de Na⁺ pode resultar em mielinólise pontina central, apesar de ser raro, principalmente em hiponatremia grave ou com duração superior a 24 horas; usualmente é utilizada uma solução

salina 0,9% (NaCl) ou uma solução de lactato de ringer, sendo que soluções salinas hipertônicas não devem ser administradas.^{99,105,185} Assim, é aconselhado que a concentração de Na⁺ não aumente mais que 10 a 12 mEq/L nas primeiras 24 horas (cerca de 0,5 mEq/L/h) e não mais que 18 mEq/L nas primeiras 48 horas, principalmente em casos de hiponatremia grave (<120 mEq/L).^{99,105,106,125} De modo a evitar uma correção demasiado rápida do Na⁺ inicialmente pode ser preferido o uso do lactato de ringer por conter menos Na⁺ que a solução salina 0,9%.⁹⁹

Em doentes hipotensos, hipoproteinémicos (proteína total <4,5 g/dL) ou que não estabilizem apenas com cristaloides deve considerar-se a administração IV de plasma ou coloides sintéticos, como por exemplo o amido (dose total de choque diária no cão: 20 mL/kg e no gato: 10 mL/kg), em bólus durante dez a 30 minutos (5 a 10 mL/kg no cão e 2,5 a 3 mL/kg no gato).^{99,105,162,184}

Frequentemente o doente deve ser monitorizado, idealmente de hora a hora, avaliando a FC e respiratória (FR), qualidade do pulso, pressão sanguínea, temperatura, estado mental e tempo de repleção capilar (TRC) e os eletrólitos avaliados a cada duas a seis horas.^{105,181} Após a estabilização do doente, e de modo a garantir que não hajam complicações, as concentrações de eletrólitos devem ser monitorizadas frequentemente a cada seis a 12 horas e a fluidoterapia deve ser continuada e ajustada consoante os níveis de eletrólitos e os requerimentos de desidratação ou manutenção e perda de fluidos.^{99,103,105,169}

9.1.2. Correção da Hipercalemiemia

Na maioria dos casos a hipercalemiemia é resolvida por diluição simples e pela melhoria na perfusão renal após iniciada a fluidoterapia, mesmo quando são utilizados fluidos que contêm K⁺ em baixas concentrações (lactato de ringer), e raramente é necessária terapia adicional.^{99,106,107,159}

Se a hipercalemiemia for grave (>8 mEq/L) ou persistirem bradiarritmias após instituída a fluidoterapia durante 30 a 60 minutos, devem ser considerados tratamentos de emergência.^{99,105,159} Uma opção a instituir é o gluconato de cálcio a 10% (0,5 a 1,5 mL/kg) administrado por via IV lenta durante dez a 15 minutos; o gluconato de cálcio atua como cardioprotetor, ou seja, apesar de não diminuir os níveis de K⁺ vai antagonizar os seus efeitos cardiotóxicos durante 30 a 60 minutos.^{103,105,125,159,169,186} A sua grande vantagem é que atua muito rapidamente (dentro de minutos) na estabilização da função cardíaca e permite que, durante o seu tempo de ação, outras terapêuticas instituídas diminuam efetivamente a concentração do K⁺.^{105,125} Durante a sua administração o doente deve ser monitorizado com ECG, pois a rápida administração pode causar alterações cardíacas como arritmias e bradicardia mais grave.^{103,105}

Com a finalidade de diminuir a concentração de K⁺ pode ser administrada insulina (0,2 a 0,5 U/kg) seguida de dextrose (um a dois gramas por unidade de insulina diluída a 25% num cristalóide isotónico) IV que atuam conduzindo o K⁺ para o fluido intracelular e o seu efeito dura geralmente 15 a 30 minutos, podendo ser sentidos até seis horas – podem diminuir o K⁺ em 0,5 a 1 mEq/L no espaço de uma hora. Esta combinação é a que provoca uma diminuição mais

rápida e pronunciada nos níveis de K⁺.^{99,105,125,159,186} Durante as seis horas seguintes à administração, os fluidos devem estar suplementados com dextrose de 1,25% a 2,5%, de modo a prevenir a hipoglicemia. Mesmo que os efeitos da insulina administrada já não se façam sentir, a dextrose IV vai estimular a libertação de insulina endógena proporcionando a mesma movimentação do K⁺. Adicionalmente, a gluconeogénese prejudicada impede uma compensação apropriada da glicemia, pelo que a administração de insulina deve ser ponderada. A glucose deve assim ser monitorizada a cada 30 a 60 minutos durante as seis horas seguintes à sua administração.^{99,105-107,125,186}

O bicarbonato de sódio IV (1 a 2 mEq/Kg) também pode diminuir o K⁺. Este faz com que o K⁺ entre no espaço intracelular diminuindo a sua concentração sanguínea; concomitantemente, ao auxiliar na correção da acidose metabólica também promove a mesma movimentação do K⁺. A desvantagem desta terapêutica é que demora mais tempo a atuar (cerca de uma hora), mas os seus efeitos persistem durante várias horas.^{99,159,187}

Em alternativa podem ser utilizados agonistas β₂-adrenérgicos (ex.: salbutamol – também denominado de albuterol – ou terbutalina) IV ou inalatórios de modo a diminuir o K⁺. No entanto, mais investigação é necessária quanto ao uso destes fármacos na medicina veterinária em doentes hipercalémicos.^{125,188}

Durante o tratamento da hipercaliémia o doente deve ser monitorizado para avaliar a resposta à terapêutica recorrendo ao ionograma, ECG e aos parâmetros referidos na fluidoterapia de forma idêntica.^{99,103,105}

9.1.3. Correção da Acidose Metabólica

A acidose metabólica geralmente é ligeira e resolvida com a fluidoterapia apropriada e correção de fatores coadjuvantes, motivo pelo qual o lactato de ringier é preferível: é mais alcalinizante que a solução salina a 0,9%.^{99,105} Porém, quando o CO₂ total é <10 mEq/L, o pH sanguíneo <7,1 ou a concentração de bicarbonato <12 mEq/L é indicado administrar o bicarbonato de sódio.^{99,159}

Os miliequivalentes (mEq) de bicarbonato de sódio a administrar podem ser determinados pela equação:

$$\text{Défice em bicarbonato} \left(\frac{\text{mEq}}{\text{L}} \right) = 0,3 \times \text{Peso corporal (kg)} \times (24 - \text{Bicarbonato do doente})$$

Um quarto a metade da dose calculada deve ser administrada IV durante as duas a seis horas iniciais. O estado ácido-base do doente deve ser monitorizado e reavaliado ao fim deste tempo.^{99,159}

9.1.4. Suplementação com Glucocorticoides

Idealmente os glucocorticoides só devem ser administrados após confirmação do diagnóstico, a não ser que não possam ser adiados e nesse caso, como já mencionado, a dexametasona é o corticoide de eleição por não interferir com os resultados. A dexametasona deve ser administrada IV numa dose inicial de 0,1 a 2 mg/kg q24h e posteriormente na dose de

0,05 a 0,1 mg/kg q12h ou 0,1 a 0,2 mg/kg q24h até que a administração PO seja indicada.^{99,105,106} Se já tiver sido obtido um diagnóstico, qualquer glucocorticoide de ação rápida pode ser administrado, como por exemplo a hidrocortisona (dose inicial de 5 mg/kg q6h IV ou 0,25 a 0,625 mg/kg/h em infusão contínua e posteriormente 1 mg/kg IV q6h).^{99,103,146} A hidrocortisona, devido à atividade mineralocorticoide que apresenta, pode diminuir a quantidade de fluidos requeridos para a ressuscitação de alguns doentes; no entanto deve ser administrada com precaução de modo a evitar uma rápida correção da hiponatremia.^{105,146}

9.1.5. Suplementação com Mineralocorticoides

Habitualmente a suplementação com mineralocorticoides não é necessária para tratar com sucesso a crise adrenal e pode até ser contraindicada quando administrada precocemente, principalmente na presença de hiponatremia grave.^{106,169,181,186} Por outro lado existem autores que relatam não existir reações adversas após uma única administração de mineralocorticoides, mesmo em animais com função adrenal normal. No caso de se ponderar a administração é recomendado o pivalato de desoxicorticosterona (DOCP) por ser de administração injetável, enquanto que a fludrocortisona existe no formato de comprimidos para administração PO e a maioria dos animais não estar apta a receber terapêutica por via oral.^{99,159,169,187}

9.1.6. Outras Terapêuticas de Suporte

Se estiver presente hipoglicemia deve administrar-se dextrose 25 ou 50% diluída IV lenta numa dose de 0,5 a 1 mL/kg e os fluidos de manutenção devem ser suplementados com dextrose numa solução de 1,25 a 5%.^{103,105} Em animais com anemia grave pode haver necessidade de transfusão sanguínea com concentrado de eritrócitos ou sangue inteiro e/ou administração de coloides como plasma ou coloides sintéticos.^{99,105}

Na maioria dos casos são indicados antieméticos (metoclopramida, ondansetrom e maropitant) e gastroprotetores (sucralfato, bloqueadores H₂ – ranitidina, famotidina – e inibidores da bomba de prótons – omeprazol, pantoprazol).^{99,105,159} Pela possibilidade de translocação bacteriana do trato gastrointestinal, e se indicado, devem ser administrados antibióticos. AINE's estão contraindicados pela necessidade de corticoterapia e possibilidade de efeitos adversos passíveis de agravar a sintomatologia do animal (ex.: diminuição da TFG, lesões e hemorragias gastrointestinais, etc.). Outras terapêuticas de suporte, como por exemplo analgésicos, devem ser fornecidas consoante os sinais clínicos e necessidades de cada doente.^{99,105,152,189}

9.2. Tratamento Crónico (Manutenção) e Monitorização

O tratamento de manutenção (crónico) do HoAc depende da forma presente. A suplementação apenas com glucocorticoides ou mineralocorticoides é requerida no HoAc com défice isolado em glucocorticoides ou em mineralocorticoides, respetivamente. No caso do HoAc primário típico é necessária suplementação com ambos.^{99,101,104,105} O tratamento de manutenção deve ser iniciado apenas após a confirmação do diagnóstico e, nos casos em que os animais se apresentem em crise adrenal, após melhoria clínica, estabilização sistémica e o doente

apresente bom apetite e ausência de vômitos.⁹⁹ O doente deve ser sempre monitorizado com exame físico e analisando os eletrólitos, urianálise, glicemia, ureia, creatinina, triglicéridos e colesterol em jejum.¹⁰³

9.2.1. Suplementação com Glucocorticoides

A suplementação com glucocorticoides pode ser feita com vários exemplares de corticosteroides. Frequentemente é utilizada a prednisona ou prednisolona na raça canina e a prednisolona na felina; ambas devem ser iniciadas numa dose de 0,1 a 0,25 mg/kg PO q24h.^{99,105,181} Vários autores aconselham começar com uma dose mais alta e nas semanas seguintes ir reduzindo gradualmente até à dose mínima eficaz que controle os sinais clínicos. Como por exemplo, no caso dos cães, particularmente em raças maiores, doses de 0,05 mg/kg q24h ou até inferiores costumam ser suficientes.^{99,104,105,181}

Nos felinos a medicação PO, especialmente a longo prazo, pode ser um desafio para os detentores pelo que a administração SC de acetato de metilprednisolona (Depo-Medrol®, Pfizer, Nova Iorque, Estados Unidos da América) na dose de 10 mg/gato q3-4semanas pode ser uma alternativa.^{99,153}

Em alternativa a estes fármacos apresentados pode ser considerado o acetato de hidrocortisona.^{106,181} Inclusive, médicos veterinários sugerem que este corticosteroide pode ser uma alternativa segura à prednisolona, uma vez que este apresenta menos efeitos secundários pela sua semelhança ao cortisol endógeno.^{140,146}

A dose de glucocorticoides deve ser sempre ajustada com base nos sinais clínicos demonstrados pelo doente. Se houver suplementação excessiva é comum os animais apresentarem PU, PD, aumento de peso e atrasos no crescimento do pelo. Pelo contrário, com suplementação insuficiente, sinais clínicos gastrointestinais, letargia, inapetência e fraqueza podem estar presentes.^{99,105,106} Nestes casos ajustes têm de ser feitos, mas não mais frequentemente do que duas vezes por mês e, se forem necessários aumentos, devem ser na ordem dos 25 a 50% da dose anterior.¹⁰⁶ Posto isto, recentemente na medicina humana foram identificados potenciais biomarcadores transcricionais com o objetivo de guiar e personalizar as doses de glucocorticoides no HoAc autoimune; como candidatos a biomarcadores foram distinguidos determinados genes, uma vez que os glucocorticoides regulam a expressão de vários genes envolvidos em diversos processos fisiológicos vitais, o que poderá futuramente ser adaptado para a medicina veterinária.¹⁹⁰

9.2.2. Suplementação com Mineralocorticoides

A suplementação com mineralocorticoides é efetuada com fludrocortisona (oral, de curta ação) ou com pivalato de desoxicorticosterona (DOCP – injetável, de longa ação). O DOCP tem vindo amplamente a substituir o uso da fludrocortisona.^{99,102,105,106,181} No HoAc primário em que os animais mantêm eletrólitos normais a suplementação é controversa: alguns endocrinologistas defendem apenas a suplementação com glucocorticoides até que os doentes desenvolvam

distúrbios eletrolíticos. No entanto esta decisão deve ser bem ponderada, pois é sempre imprevisível quando os podem desenvolver e após os desequilíbrios eletrolíticos se instalarem os animais podem descompensar rapidamente. Posto isto, grande parte dos endocrinologistas recomenda a suplementação com mineralocorticoides mesmo em doentes com HoAc primário com eletrólitos normais.^{104,150} Pela possibilidade de progressão da doença, no HoAc atípico os eletrólitos e aldosterona devem ser monitorizados após o diagnóstico ao mês um e três e posteriormente a cada seis meses.^{104,105}

A fludrocortisona (comprimidos de 0,1 mg) deve ser administrada PO numa dose nos cães de 0,01 mg/kg q12h ou 0,02 mg/kg q24h e nos gatos de 0,05 a 0,10 mg/gato q12-24h.^{99,103,105,191} As doses devem ser ajustadas consoante a análise dos eletrólitos, que inicialmente devem ser avaliados semanalmente com o objetivo de encontrar a dose que mantém o Na⁺ e o K⁺ dentro dos intervalos de referência. Tipicamente a dose é aumentada nos primeiros 12 a 24 meses após o início da terapia – a necessidade deste aumento pode refletir a contínua e progressiva destruição dos córtices adrenais ou alterações no metabolismo/absorção – e geralmente após este tempo a dose permanece relativamente estável. As desvantagens da fludrocortisona incluem: podem ser requeridas doses altas que controlem os eletrólitos, pela sua atividade glucocorticoide simultânea muitos animais desenvolvem PU/PD e em alguns doentes são necessários aumentos contínuos da dose por má resposta ao fármaco. Pela sua atividade glucocorticoide, quando administrada simultaneamente com glucocorticoides sintéticos, podem desenvolver-se sinais clínicos de excesso de suplementação com corticosteroides que devem ser controlados; nestes casos a administração adicional de corticosteroides pode não ser necessária. A ineficácia da fludrocortisona deve ser suspeitada caso as anomalias eletrolíticas e a azotemia persistirem apesar da administração de doses altas deste fármaco. Em alternativa deve considerar-se alterar a terapia para o DOCP.^{99,105,169,192}

O DOCP (Zycortal[®], Dechra, Northwich, Inglaterra) é uma suspensão injetável de libertação prolongada com atividade mineralocorticoide exclusiva que deve ser administrado SC numa dose inicial de 2,2 mg/kg q25dias.^{99,105,106,146,193,194}

Tabela 32: Doses a administrar de DOCP ao dia 25 consoante o rácio Na⁺:K⁺ ao dia 10 (fonte: Zycortal[®], Dechra, Northwich, Inglaterra [BULA], 2016).¹⁹³

Rácio Na ⁺ : K ⁺ ao dia 10	Administração de DOCP ao dia 25
≥34	Reduzir a dose para 2,0 mg/kg
32 a <34	Reduzir a dose para 2,1 mg/kg
27 a <32	Manter a dose de 2,2 mg/kg
≥24 a <27	Aumentar a dose para 2,3 mg/kg
<24	Aumentar a dose para 2,4 mg/kg

Ao dia 10 (±3 dias), altura em que é atingida a concentração máxima ou pico da dose, é feito um controlo intermédio onde são avaliados sinais clínicos e os eletrólitos para futura referência. Se o doente apresentar sinais clínicos, ou seja, se não se resolveram ou se pioraram, deve ajustar-se a dose de corticosteroides e/ou procurar outras causas. Ao dia 25 (±3 dias),

altura em que é avaliada a duração da dose, devem ser avaliados novamente os sinais clínicos e os eletrólitos antes da nova administração. Se ambos estes parâmetros não apresentarem alterações a dose a administrar deve ser ajustada consoante o rácio Na⁺:K⁺ apresentado ao dia 10, como apresentado na Tabela 32. Caso o doente não se encontre clinicamente normal:

- ◆ se os eletrólitos estiverem alterados ajustar a dose consoante os eletrólitos do dia 10 seguindo a Tabela 32 (caso os eletrólitos ao dia 10 estejam normais utilizar os valores do dia 25);
 - ❖ se hipocaliémia e/ou hipernatremia graves estiverem presentes não administrar o DOCP e avaliar os eletrólitos a cada três a sete dias até se encontrarem no intervalo de referência; quando os eletrólitos estiverem normais administrar o DOCP numa dose cerca de 10 a 20% mais baixa que a anterior e reavaliar novamente ao dia 10 e 25 pós-administração;
- ◆ se houver manifestação de PU/PD deve-se reduzir a dose de glucocorticoides; se persistirem e o rácio Na⁺:K⁺ >32 é necessária uma redução na dose do DOCP;
- ◆ se o doente apresentar depressão, letargia, vômitos, diarreia, fraqueza ou debilidade é necessário um aumento na dose de glucocorticoides;
- ◆ se existirem outros sinais clínicos para além dos descritos, ponderar reconsiderar o diagnóstico ou investigar doenças concomitantes.^{99,105,106,181,193,194}

Se em consultas posteriores existirem alterações clínicas e/ou nos eletrólitos deve-se continuar a ajustar a dose consoante a Tabela 32. Quando estes se encontrarem estáveis – após avaliação normal, com a mesma dose, ao dia 10 e 25 durante pelo menos dois ciclos consecutivos – a dose de DOCP é mantida. Posteriormente os doentes devem ser avaliados a cada três a seis meses. Com o DOCP os ajustes nas doses geralmente são no sentido da sua diminuição; inclusive existem vários autores que mencionam um apropriado controlo terapêutico com doses inferiores a 2 mg/kg. No caso de diminuição da dose, vários endocrinologistas referem preferir aumentar o intervalo entre doses em vez de diminuir a dose, mas isto não é aconselhado por acarretar maiores riscos de distúrbios eletrolíticos.^{99,105,106,181,193,194}

Em alternativa aos mineralocorticoides referidos pode ser utilizada a hidrocortisona mas, pelo seu rácio de atividade glucocorticoide e mineralocorticoide ser de praticamente 1:1 facilmente se administram doses em excesso de glucocorticoides para as necessidades de mineralocorticoides, pelo que não é recomendada.^{99,113}

De acordo com Baumstark et al. (2014) também a medição da atividade da renina plasmática pode ser uma análise fidedigna para a monitorização do tratamento com mineralocorticoides.¹⁹⁵

9.2.3. Gestão Durante Eventos de Stress

Quando o animal é sujeito a qualquer tipo de *stress* (ex.: viagens, hospitalização, doença não adrenal) os seus requerimentos em glucocorticoides aumentam. Os detentores devem ter sempre disponíveis corticosteroides para administração suplementar nestas alturas.^{99,105,107,153}

Um aumento na dose de duas a quatro vezes a dose habitual é necessário, mas geralmente duplicar é suficiente.^{105,106} É aconselhado iniciar o aumento da dose na manhã antes do início do evento *stressante*, quando este é previsível, e continuar por um a dois dias seguintes.¹⁰⁵ Num animal hipoadrenal submetido a cirurgia é aconselhada a administração de corticosteroides durante o procedimento em infusão contínua ou bólus de modo a melhorar a estabilização anestésica e recuperação pós-cirúrgica; igualmente, nos dois a cinco dias pós-cirúrgicos a dose de corticosteroides deve ser aumentada, sem prejuízo para a cicatrização.¹⁸¹

9.3. Cuidados Terapêuticos no HoAc Iatrogénico

9.3.1. HoAc Primário Iatrogénico

Animais em tratamento médico de hiperadrenocorticismo que desenvolvem HoAc ou que aparentemente estão bem controlados e sem sinais clínicos de HoAc, mas apresentaram valores de cortisol pós-ACTH <2 µg/dL, são aconselhados a reduzir a dose de mitotano ou trilostano e a reavaliar e suplementar a terapêutica médica.¹⁰⁵

9.3.2. HoAc Secundário Iatrogénico

Em animais em que são administrados de modo crónico corticosteroides é necessário um desmame gradual de modo a permitir a recuperação do tecido adrenal.¹⁰⁴ Para tal finalidade segue-se um exemplo de protocolo: corticosteroides de curta ação (ex.: prednisona) devem ser iniciados nas doses referidas no tratamento de manutenção e reduzidas para a dose fisiológica (0,25 mg/kg/dia) dentro de uma semana. Se essa dose for tolerada, ou seja, não houver recorrência nos sinais clínicos durante uma semana é reduzida a frequência da administração para dias alternados com a mesma dose. Após duas semanas reduz-se novamente a frequência de administração, mantendo a dose, para a cada três dias. Passadas duas a três semanas o corticosteroide pode ser descontinuado. O desmame pode durar cerca de um a dois meses.^{99,104}

Depois de qualquer redução na dose ou frequência de administração, sempre que houver recorrência dos sinais clínicos deve ser restituída a dose ou frequência anterior.⁹⁹

10. Complicações

Complicações associadas ao HoAc são raras mas podem ocorrer.¹⁵⁹

Como resultado da hipovolemia prolongada e diminuída função cardíaca, a hipoperfusão leva à isquemia renal que pode causar falha renal aguda secundária, mas geralmente a função renal é recuperada; falha renal permanente é incomum.^{99,101,105}

Outra potencial complicação é a mielinólise pontina central, ou mais corretamente, mielinólise osmótica ou síndrome da desmielinização osmótica, que advém da desmielinização secundária à correção demasiado rápida da hiponatremia em regiões distintas do SNC.¹⁸⁵ Sinais neurológicos podem não ocorrer até vários dias após a crise adrenal; pode manifestar-se por: depressão mental, tonturas, tetraparesia ambulatória, défices proprioceptivos nos quatro membros ou posturais e respostas diminuídas dos nervos cranianos. O diagnóstico pode ser difícil porque as lesões podem não ser detetáveis na ressonância magnética (RM) até quatro semanas após

a crise. Após o tratamento do HoAc normalmente existe uma boa evolução neurológica e sem sequelas; em casos mais graves pode causar danos irreversíveis.^{106,169,185}

Outras complicações abrangem: pneumonia por aspiração em animais com regurgitação devido a megaesôfago, ulceração e hemorragia gastrointestinal grave, CID e sépsis devido à possível translocação bacteriana do trato gastrointestinal. Sangramento do trato respiratório tem sido relatado, provavelmente devido à CID.^{99,104,146,149} No HoAc secundário podem existir complicações associadas à doença hipotalâmica e/ou pituitária subjacente.¹⁰⁴

A suplementação insuficiente de glucocorticoides ou mineralocorticoides pode causar uma recidiva da doença. Similarmente, a prolongação do intervalo no tratamento com DOCP por parte dos detentores sem aprovação médico-veterinária pode levar a recidivas.¹⁰⁵ Por outro lado o excesso de suplementação, principalmente de glucocorticoides, pode levar à PU/PD, polifagia, atrofia muscular, atrasos no crescimento do pelo, aumento de peso e consequente hiperlipidemia e DM.^{99,103,105,181,193}

No caso do HoAc primário imunomediado outras endocrinopatias podem existir concomitantemente, influenciando a resposta ao tratamento e a recuperação. Até cinco por cento⁹⁹ dos doentes com HoAc na raça canina são diagnosticados com hipotireoidismo concomitante; este é frequentemente uma causa de resposta fraca ao tratamento do HoAc.⁹⁹

Todas as complicações apresentadas podem interferir na resposta ao tratamento e prolongar a recuperação dos doentes. Doses mais elevadas do que os requerimentos fisiológicos geralmente são administradas nestas situações, o que deve levantar suspeita por parte do médico veterinário.^{99,105}

11. Diagnósticos Diferenciais

Pelos sinais clínicos e análises laboratoriais vagas, não específicas e facilmente atribuídas a outras doenças o HoAc pode ser facilmente confundido com doenças que envolvem principalmente os sistemas gastrointestinal, urinário e hepático.^{99,101,105,123}

Um dos diagnósticos diferenciais mais desafiantes é a lesão renal aguda, principalmente nos gatos onde a doença renal é muito mais comum que o HoAc. Na azotemia pré-renal há um aumento na DU que permite a distinção com a azotemia renal primária, permitindo diferenciar a lesão renal aguda do HoAc; no entanto a diferenciação torna-se difícil, pois animais com HoAc têm frequentemente uma habilidade prejudicada em concentrar a urina.^{99,105,106}

Sinais clínicos gastrointestinais e hipocolesterolemia podem levar a uma associação errada de doença gastrointestinal primária.¹⁰⁴ Também as alterações eletrolíticas podem ser associadas a doença grave gastrointestinal, incluindo parasitismo intestinal (*Trichuris vulpis*, infecção conhecida como pseudo-Addison).^{99,101,196}

Também a doença hepática é facilmente deduzida pela associação de hipocolesterolemia, hipoalbuminemia/hipoproteinemia, hipoglicemia e enzimas hepáticas elevadas.^{99,104} Muitas outras doenças podem ser ainda relacionadas com as alterações eletrolíticas características do HoAc, como por exemplo: derrame pleural, falha cardíaca congestiva, ascite, destruição tecidual

difusa, acidose metabólica ou respiratória grave, DM e doenças do trato urinário (ex. obstrução uretral).^{99-101,123,164,169} Também a contaminação da amostra com ácido etilenodiamino tetraacético (EDTA) pode confundir a interpretação dos valores de eletrólitos.⁹⁹

Devido à sintomatologia neuromuscular o HoAc pode ainda ser associado a doenças neurológicas, como por exemplo a miastenia gravis.^{123,145}

A crise adrenal deve ser diferenciada de outras emergências médicas com apresentação semelhante, tais como: diabetes cetoacidótica, pancreatite, falha hepática aguda e peritonite séptica.^{99,143,197}

Nos gatos o linfoma é bastante comum, pelo que deve ser considerado e investigado pela possibilidade do envolvimento adrenal.⁹⁹

12. Prognóstico

Um fator que afeta o prognóstico do HoAc, principalmente em casos mais graves, ou seja, quando os animais se apresentam em crise adrenal, é um reconhecimento atempado da doença. Se for instaurado rapidamente o apropriado tratamento, monitorização e o doente sobreviver à crise sem complicações o prognóstico varia de bom a excelente.^{99,101,103,105,143,197} O prognóstico é igualmente excelente no HoAc onde os eletrólitos se encontram no intervalo de referência, inclusive apresentam taxa de mortalidade inicialmente menor e maior sobrevivência.¹⁰⁴ Se o HoAc tiver como etiologia neoplasias ou doenças granulomatosas o prognóstico é mais reservado.¹⁰³

Ainda não é possível prevenir o HoAc primário hereditário, no entanto sabe-se que quanto maior for a consanguinidade maior o risco de os animais desenvolverem HoAc, pelo que seria importante a criação de testes genéticos de modo a identificar animais em risco de desenvolver a doença ou para a deteção precoce.^{101,135,198,199} A reprodução seletiva pode ajudar a diminuir a incidência.^{198,199}

É de realçar que o HoAc requer terapia para toda a vida e animais com HoAc necessitam de um incremento na terapia glucocorticoide frequentemente em períodos de *stress* mas os animais têm uma boa e normal qualidade de vida.^{99,100,105,106}

13. Caso Clínico

13.1. Identificação do Doente

- ∴ **Nome:** Toby
- ∴ **Espécie:** Canina
- ∴ **Raça:** Indeterminada
- ∴ **Género:** Masculino
- ∴ **Idade:** 2,5 anos
- ∴ **Data de nascimento:** 26/04/2019
- ∴ **Estado reprodutivo:** Orquiectomizado

13.2. Apresentação Inicial e Internamento

O Toby deu entrada no CHVG no dia 13 de novembro de 2021, durante a tarde, devido a vômitos e hiporexia/anorexia. Na anamnese, foi mencionado que o doente sempre foi saudável até à data, não tem coabitantes e que houve uma mudança recente de casa para uma moradia onde o animal tem acesso ao interior e exterior, apesar de já ser o caso antigamente. O Toby tem as vacinas e a desparasitação interna e externa em dia, estando vacinado contra a esgana, parvovirose, hepatite infecciosa canina, parainfluenza, leptospirose e raiva e desparasitado contra pulgas, carraças, céstodes e nemátodes. A sua alimentação consiste essencialmente em ração seca de marca branca *ad libitum*. Quanto ao motivo pelo qual o doente se apresentou à consulta foi referido que o animal apresentava hiporexia/anorexia com três dias de duração e que dois dias antes da apresentação à consulta manifestou dois episódios de vômito biliar (esverdeado); no dia anterior teve um episódio e no próprio dia ainda não tinha tido nenhum episódio; os detentores referiram que havia a possibilidade do Toby ter ingerido plantas/ervas do parque onde o costumam passear diariamente, sendo este um comportamento frequente do doente, e apresentaram preocupação quanto à incerteza da aplicação de herbicidas nas mesmas. À data da apresentação à consulta foi ainda referido que o Toby apresentava urina e fezes normais.

Ao exame físico o doente apresentava-se com um peso de 33,6 kg (condição corporal 4 em 5), prostrado, hidratado (tempo de retração da prega cutânea <2 segundos – desidratação <5%), mucosas rosadas, húmidas e com TRC <2 segundos, ligeiro desconforto à palpação abdominal, auscultação pulmonar e cardíaca sem alterações (20 cpm e 84 bpm, respetivamente) e normotérmico (temperatura retal de 38,1°C). Aconselhou-se a realização de exames complementares, nomeadamente análises bioquímicas, hemograma e ecografia abdominal, mas devido a alguma contenção económica não foram aceites inicialmente. Após a avaliação inicial, e segundo a pouca informação disponível, suspeitou-se que a sintomatologia apresentada pelo Toby pudesse ter origem primária gastrointestinal, nomeadamente que se tratasse de uma indiscrição alimentar.

Nesse mesmo dia o Toby ficou internado para tratamento sintomático e iniciou-se fluidoterapia IV com solução cristalóide isotónica de NaCl 0,9% a uma taxa de 1,5 vezes a taxa de manutenção (TM), obtida através da fórmula $[(30 \times \text{Peso vivo em kg}) + 70] / 24$. Foi iniciada terapêutica médica com o antiemético maropitant na dose de 1 mg/kg IV q24h e com o gastroprotetor inibidor da bomba de prótons omeprazol na dose de 1 mg/kg IV q24h.

No dia 14 de novembro o Toby mantinha o quadro clínico de prostração, anorexia e ausência de vômitos. Novamente aconselhou-se a realização dos mesmos exames complementares aos detentores dos quais apenas foi aceite a ecografia, tendo sido realizada nesse mesmo dia. A ecografia abdominal (Figura 20) revelou: imagem compatível com gastrite moderada a grave, com espessamento da camada muscular e reatividade perigástrica, imagem compatível com enterite generalizada, com ligeiro pregueamento das ansas intestinais e área pancreática justa ao duodeno com reatividade peritoneal adjacente (Figura 20A) sugestiva de

processo inflamatório ao nível do pâncreas. Apesar de pancreatite e peritonite surgirem como diagnósticos diferenciais, associando os sinais clínicos, anamnese e indícios ecográficos, e devido às limitações económicas, o que impediu a realização de mais exames complementares de diagnóstico, o doente foi diagnosticado presuntivamente com indiscrição alimentar/gastroenterite aguda.

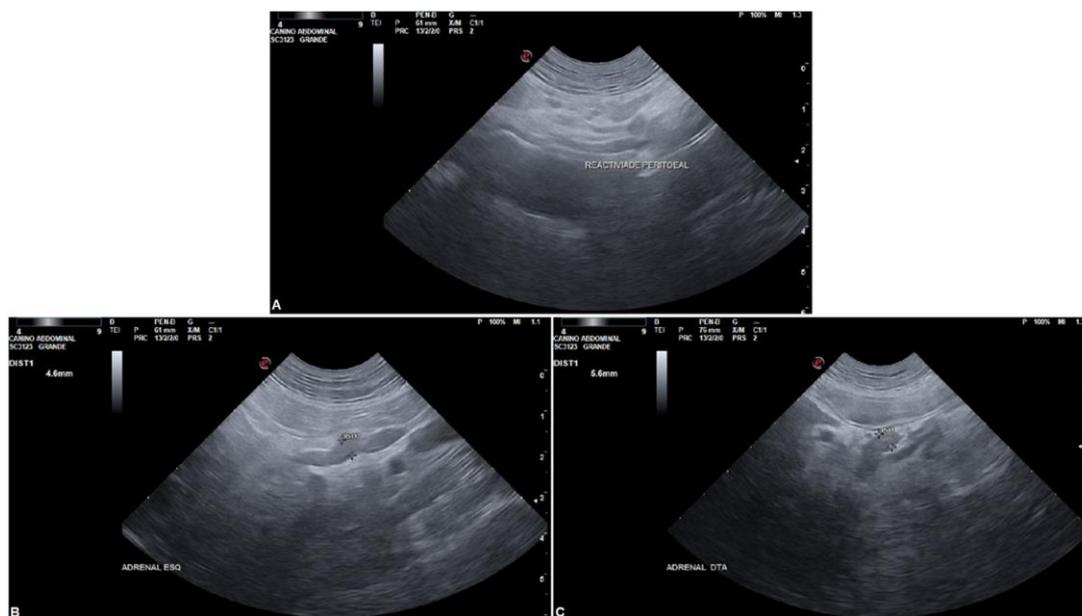


Figura 20: Ecografia abdominal realizada no CHVG ao doente Toby no dia 14/11/2021. A - reatividade peritoneal; B - adrenal esquerda (espessura de 4,6 mm); C - adrenal direita (espessura de 5,6 mm) [imagem cedida pelo CHVG].

No dia 15 de novembro o doente exibiu melhorias clínicas significativas apresentando-se mais alerta, com algum apetite e a ingerir água. Adicionalmente apresentou uma urina normal. A fluidoterapia foi alterada para a sua TM. Pela ausência de vômitos a terapêutica com o maropitant foi descontinuada.

No dia 16 de novembro a melhoria clínica do Toby era ainda mais considerável, com uma maior melhoria na sua atitude e apetite. Devido a alguma relutância económica não foram realizados mais exames complementares e o doente teve alta hospitalar ao fim da tarde.

13.3. Apresentação Seguinte e Novo Internamento

Na manhã do dia 20 de novembro de 2021 o Toby regressou ao CHVG devido aos detetores o notarem um pouco mais apático nos últimos dias. Foi mencionado que o doente desde o dia seguinte à alta hospitalar apresentou hiporexia e ausência de defecação e que desde o dia anterior apresentou anorexia e dois episódios de vômito biliar (esverdeado). Relativamente à micção, os detetores referiram não ter informação fidedigna sobre a frequência, duração e aspetos macroscópicos da urina do doente, uma vez que o Toby tinha acesso livre ao exterior.

Ao exame físico o doente apresentava-se com redução de peso (32,7 kg), bastante prostrado, inapetência, desidratação de 6-8% (tempo de retração da prega cutânea >2 segundos), sinais de hipotensão (mucosas rosa-pálido com TRC de três segundos e pulso

femoral fraco), auscultação pulmonar normal (20 cpm), auscultação cardíaca com bradicardia (50 bpm) e hipotérmico (temperatura retal de 37,1°C).

O doente foi internado e iniciada de imediato uma abordagem terapêutica de estabilização com fluidoterapia IV com uma solução cristalóide isotónica de NaCl 0,9% na dose de choque de 85 mL/kg administrada em bólus único de 900 mL durante 30 minutos e o doente foi aquecido através de botijas. Ao fim deste tempo a fluidoterapia foi instituída em 2TM e suplementada com uma solução de vitaminas do complexo B, eletrólitos, aminoácidos e dextrose (40 mL diluídos em 1 L de soro). Foi colhida uma amostra de sangue para análises bioquímicas e hemograma. Novamente instaurou-se terapêutica com o antiemético maropitant na dose de 1 mg/kg IV q24h.

Ao fim de cerca de uma hora realizou-se a monitorização do doente que apresentou uma evolução clínica favorável apresentando-se com FC de 73 batimentos/min, melhoria na hipotensão (mucosas mais rosadas e pulso femoral mais forte) e normotérmico (temperatura retal de 38,2°C), mas ainda se encontrava prostrado.

Ao início da tarde obtiveram-se os resultados das análises clínicas laboratoriais, representados na Tabela 33. As bioquímicas revelaram um aumento na ureia (79,4 mg/dL) e na creatinina (1,8 mg/dL). O hemograma revelou sinais de hemoconcentração, devido à desidratação, representada pelo aumento do hematócrito (60%), elevações nos valores dos eritrócitos ($8,9 \times 10^{12}/L$) – eritrocitose relativa – e da hemoglobina (20,2 g/dL), linfocitose ligeira ($3,7 \times 10^9/L$) e trombocitopenia ligeira ($161 \times 10^9/L$) – através de verificação por esfregaço sanguíneo foi revelada a existência de vários agregados plaquetários que justificaram a trombocitopenia relatada. Devido às alterações nos parâmetros bioquímicos renais realizou-se urianálise tipo I com colheita da urina feita por cistocentese ecoguiada (Tabela 33), que não demonstrou alterações significativas, exceto cetonúria ligeira (15 mg/dL) e densidade de 1,030.

Através da anamnese e historial clínico, essencialmente devido à possível ingestão de plantas e herbicidas, e interpretação dos exames complementares surgiram suspeitas do possível desenvolvimento de uma lesão renal aguda. Durante o início da noite a fluidoterapia foi alterada para 1,5TM.

Tabela 33: Análises clínicas laboratoriais (bioquímicas, hemograma e urianálise tipo I) realizadas ao doente Toby no dia 20/11/2021.

Bioquímicas	Resultado	Valores de Referência	Hemograma	Resultado	Valores de Referência	Urianálise Tipo I	Resultado	
Ureia	79,4 ↑	15,0-68,5 mg/dL	Eritrograma	Eritrócitos	8,9 ↑	5,4-8,5 $10^{12}/L$	Urobilinogénio	negativo
Creatinina	1,8 ↑	0,4-1,2 mg/dL		Hemoglobina	20,2 ↑	12,0-18,0 g/dL	Glucose	negativo
ALT	70	10-90 UI/L		Hematócrito	60,0 ↑	37-55 %	Bilirrubina	negativo
ALP	47	<120 UI/L		V.C.M.	67,5	60,0-77,0 fL	Cetonas	1+ (15 mg/dL)
Glucose	82,0	54,0-120,0 mg/dL		C.H.C.M.	33,7	31,0-36,0 g/dL	Densidade	1,030
PTs	5,7	5,5-7,5 g/dL		R.D.W.	13,9	11,9-14,5 %	Sangue	negativo
Albumina (A)	3,0	2,7-3,6 g/dL		H.D.W.	2,0	1,4-2,1 g/dL	pH	6
Globulinas (G)	2,7	2-4 g/dL	Leucograma	Leucócitos	11,8	5,8-20,3 $10^9/L$	Proteínas	negativo
Rácio A:G	1,1	0,5-1,2		Neutrófilos	7,2 (60,5%)	3,7-13,3 $10^9/L$	Nitritos	negativo
Amilase	1519	<1650 UI/L		Linfócitos	3,7 ↑ (31,2%)	1,0-3,6 $10^9/L$	Leucócitos	negativo

Tabela 33: Análises clínicas laboratoriais (bioquímicas, hemograma e urianálise tipo I) realizadas ao doente Toby no dia 20/11/2021 [continuação].

Hemograma		Resultado	Valores de Referência
Leucograma	Monócitos	0,5 (4,0%)	0,2-0,7 10 ⁹ /L
	Eosinófilos	0,5 (3,9%)	0,1-1,3 10 ⁹ /L
	Basófilos	0,0 (0,2%)	<0,2 10 ⁹ /L
	Plaquetas	161,0 ↓	173,0-486,5 10 ⁹ /L
	V.P.M.	11,3	8,6-14,4 fL

Legenda: ALT – alanina aminotransferase, ALP – fosfatase alcalina, PTs – proteínas totais, V.C.M. – volume corpuscular médio, C.H.C.M. – concentração da hemoglobina corpuscular média, R.D.W. – amplitude da distribuição dos eritrócitos, H.D.W. – amplitude da variação da concentração de hemoglobina, V.P.M. – volume plaquetário médio.

No dia 21 de novembro o doente apresentava-se clinicamente estável e teve um episódio de vômito biliar durante a noite. Pela possibilidade de translocação bacteriana do trato gastrointestinal adicionou-se um antibiótico de largo espectro à terapêutica – amoxicilina e ácido clavulânico – na dose de 8,75 mg/kg SC q24h.

No dia 22 de novembro não houve evolução clínica e o Toby apresentou novamente um episódio de vômito biliar durante a noite. O seu exame físico manteve-se idêntico ao do dia anterior, à exceção de uma ligeira perda de peso (31,2 kg). Logo de manhã, após uma conversa ponderada com os detentores, foi colhida uma nova amostra de sangue de modo a ser realizado um ionograma e avaliar a evolução dos parâmetros bioquímicos renais. Os resultados, representados na Tabela 34, foram obtidos nessa manhã e demonstraram: o ionograma revelou hipercaliêmia grave (9,0 mEq/L) e baixo rácio Na⁺:K⁺ (15,5); nas bioquímicas houve um agravamento da azotemia (ureia 132,8 mg/dL, creatinina 2,2 mg/dL). Devido ao agravamento nos parâmetros bioquímicos renais foi colhida uma amostra de urina por cistocentese ecoguiada para avaliação do rácio proteína:creatinina urinárias (UPC, do inglês *urine protein:creatinine ratio*); os resultados da urianálise (Tabela 34), chegaram ao início dessa mesma tarde e esta demonstrou não haver proteinúria (UPC=0,1). Entretanto o Toby apresentou urina normal.

Tabela 34: Análises clínicas laboratoriais (ionograma, bioquímicas e urianálise) realizadas ao doente Toby no dia 22/11/2021.

Ionograma	Resultado	Valores de Referência	Bioquímicas	Resultado	Valores de Referência	Urianálise	Resultado	Valores de Referência
Sódio	139,1	135,0-151,0 mEq/L	Ureia	132,8 ↑	15,0-68,5 mg/dL	Rácio Proteína: Creatinina	0,1	<0,2 não proteinúrico; 0,2-0,5 <i>borderline</i> ; >0,5 proteinúrico
Potássio	9,0 ↑	3,5-5,6 mEq/L	Creatinina	2,2 ↑	0,4-1,2 mg/dL			
Cloro	112,9	105,0-120,0 mEq/L						
Rácio Na ⁺ : K ⁺	15,5 ↓	27-40						
Cálcio	10,98	7,92-12,00 mg/dL						
Fósforo	5,52	2,51-6,79 mg/dL						
Magnésio	1,01	0,68-1,09 mEq/L						

Após interpretação das análises clínicas laboratoriais representadas na Tabela 34 e sintomatologia apresentada pelo doente começaram a surgir suspeitas de HoAc. Realizou-se um teste de estimulação com ACTH, através da administração de tetracosactida na dose única de 250 µg/animal IV, onde se colheu uma amostra de sangue antes da administração (pré-ACTH) e outra amostra uma hora após a administração (pós-ACTH) para medição da concentração de cortisol sérico. De modo a gerir a azotemia e a hipercaliémia a fluidoterapia foi aumentada para 2TM e a solução de vitaminas do complexo B, eletrólitos, aminoácidos e dextrose foi descontinuada. Ao fim de cerca de duas horas colheu-se outra amostra de sangue para avaliar a evolução do ionograma. Os resultados das novas análises clínicas foram obtidos ao fim da tarde, representados na Tabela 35, e revelaram: no ionograma uma melhoria na hipercaliémia (6,9 mEq/L) e um aumento no rácio Na⁺:K⁺ (20,4); o teste de estimulação com ACTH demonstrou valores de cortisol pré e pós-ACTH <0,2 µg/dL. Foi assim alcançado um diagnóstico definitivo de HoAc e presumido ser do tipo primário espontâneo pelas alterações eletrolíticas manifestadas, e instituída terapêutica com dexametasona numa dose de 0,1 mg/kg IV q24h.

Tabela 35: Análises clínicas laboratoriais (teste de estimulação com ACTH e ionograma) realizadas ao doente Toby no dia 22/11/2021.

Teste de Estimulação com ACTH	Resultado	Valores de Referência	Ionograma	Resultado	Valores de Referência
Cortisol (basal)	<0,2 ↓	1,0-6,0 µg/dL	Sódio	140,6	135,0-151,0 mEq/L
Cortisol (pós-estimulação)	<0,2 ↓	6,0-17,0 µg/dL	Potássio	6,9 ↑	3,5-5,6 mEq/L
			Cloro	114,0	105,0-120,0 mEq/L
			Rácio Na ⁺ : K ⁺	20,4 ↓	27-40

No dia 23 de novembro o Toby apresentava-se estabilizado, estando menos prostrado e com exame físico normal. Devido à ausência de vômitos a terapêutica com o maropitant foi descontinuada e a glucocorticoterapia foi alterada para metilprednisolona numa dose de 1 mg/Kg IV q12h.

No dia 24 de novembro o doente manifestou uma evolução e melhoria clínica significativa: apresentava-se mais alerta e demonstrou algum apetite, com interesse na comida e água disponíveis. O Toby continuou sem vômitos e apresentou urina normal e fezes moles. A nível terapêutico, ao fim do dia, a fluidoterapia foi reduzida para 1,5TM e a metilprednisolona diminuída para uma dose de 0,8 mg/kg IV q12h.

No dia 25 de novembro o Toby apresentou um exame físico normal e uma crescente evolução clínica, demonstrando uma atitude alerta e incremento do apetite. A metilprednisolona, ao fim do dia, foi reduzida para uma dose de 0,6 mg/kg IV q12h.

No dia 26 de novembro o doente manteve-se clinicamente estável e com exame físico sem alterações, exceto pela contínua redução do seu peso corporal (29,6 kg). Na terapêutica médica a antibioterapia foi descontinuada e foi administrado DOCP na dose de 2,2 mg/kg SC q25dias.

Ao fim deste dia o Toby teve alta hospitalar com prednisolona na dose de 0,5 mg/kg q24h PO e foi recomendado em alturas de *stress* duplicar esta dose. Por motivos económicos, e como o doente se encontrava clinicamente estável e com boa atitude e apetite, não foram realizadas mais análises clínicas antes da alta. Os detentores foram advertidos de que, aproximadamente, em dez dias o Toby deveria apresentar-se a uma consulta de acompanhamento de modo a controlar o peso, repetir o ionograma e os parâmetros bioquímicos renais e ajustar a dose de prednisolona, se necessário.

13.4. Consultas de Acompanhamento e Reavaliações

No dia 10 de dezembro de 2021 o Toby apresentou-se ao CHVG para o seu primeiro acompanhamento. Os detentores relataram que o doente se encontrava clinicamente normal, à exceção de apresentar PU/PD. O exame físico não revelou quaisquer alterações e o Toby aumentou de peso para 30,4 kg. Foi colhido sangue para ionograma e avaliar os parâmetros bioquímicos renais onde ambos se encontravam normais com valores dentro dos intervalos de referência, como indicado na Tabela 36. Pela manifestação de PU/PD a terapêutica com prednisolona foi reduzida para uma dose de 0,3 mg/kg PO q24h. Foi informado que a próxima reavaliação e consulta de acompanhamento deveria ser, aproximadamente, dentro de 15 dias.

Tabela 36: Análises clínicas laboratoriais (bioquímicas e ionograma) realizadas ao doente Toby no dia 10/12/2021.

Bioquímicas	Resultado	Valores de Referência	Ionograma	Resultado	Valores de Referência
Ureia	22,9	15,0-68,5 mg/dL	Sódio	148,3	135,0-151,0 mEq/L
Creatinina	1,1	0,4-1,2 mg/dL	Potássio	4,2	3,5-5,6 mEq/L
			Cloro	111,3	105,0-120,0 mEq/L
			Rácio Na ⁺ : K ⁺	35,2	27-40

No dia 26 de dezembro o doente apresentou-se novamente à consulta de acompanhamento. Os detentores não relataram nada de anormal e referiram que a PU/PD já não se manifestava. Ao exame físico não existiram alterações e o doente aumentou de peso (31,1 kg). Foi colhido sangue para a realização de ionograma, que se revelou normal (Tabela 37). Adicionalmente, tendo em conta os valores normais dos eletrólitos e o valor do rácio Na⁺:K⁺ ao dia 10, foi administrado o DOCP numa dose inferior de 2 mg/kg SC q25dias. Os detentores foram instruídos que os próximos acompanhamentos serão mensais.

Tabela 37: Ionogramas realizados ao doente Toby nos dias 26/12/2021, 23/01/2022, 25/02/2022 e 25/03/2022.

Ionograma	Resultados				Valores de Referência
	26/12/2021	23/01/2022	25/02/2022	25/03/2022	
Sódio	146,6	146,7	149,6	147,7	135,0-151,0 mEq/L
Potássio	4,8	4,8	4,3	4,0	3,5-5,6 mEq/L
Cloro	113,6	110,5	107,6	111,9	105,0-120,0 mEq/L
Rácio Na ⁺ : K ⁺	30,7	30,8	35,0	36,8	27-40

No dia 23 de janeiro de 2022 o Toby apresentou-se no CHVG sem a presença de sinais clínicos, relatado pelos detentores. Ao exame físico apresentava-se normal, exceto o aumento de peso significativo (36,6 kg). Realizou-se a colheita de sangue para ionograma, que não apresentava alterações (Tabela 37). Dado o valor de 30,8 no rácio Na⁺:K⁺, o DOCP foi administrado numa dose superior de 2,2 mg/kg SC q25dias e a prednisolona foi reduzida para a dose de 0,14 mg/kg PO q24h devido ao súbito aumento no peso corporal do doente.

No dia 25 de fevereiro foi realizado um novo acompanhamento. Foi referido que o Toby se encontrava normal e ao exame físico não existiam alterações, inclusive houve uma diminuição no seu peso corporal (35,5 kg). Novamente foi feita uma colheita de sangue para ionograma que se mantinha sem alterações, como consta na Tabela 37. Devido ao valor de 35,0 no rácio Na⁺:K⁺ a dose de DOCP foi reduzida para 2 mg/kg SC q25dias.

No dia 25 de março realizou-se nova consulta de acompanhamento e reavaliação do Toby. Não existiam alterações relatadas pelos detentores e o exame físico do doente encontrava-se normal, exceto um ligeiro aumento de peso (35,9 kg). Fez-se nova colheita de sangue e ionograma, que permanecia com valores dentro do intervalo de referência. O DOCP foi administrado na mesma dose de 2 mg/kg SC q25dias.

13.5. Discussão do Caso Clínico

O caso clínico mencionado refere-se a um doente canino de grande porte sem raça definida e com 2,5 anos de idade, o Toby, que deu entrada no CHVG pela primeira vez no dia 13 de novembro de 2021 e que foi posteriormente diagnosticado com HoAc primário espontâneo. O Toby foi diagnosticado com 2,5 anos de idade, o que vai de encontro ao descrito na literatura para diagnóstico de HoAc primário espontâneo em cães (três aos quatro anos de idade).¹⁰¹ Apesar de tipicamente existir predisposição para o género feminino, não foi o caso, no entanto tem sido descrito que no género masculino animais orquiectomizados têm um risco acrescido e maior probabilidade de desenvolver HoAc – como sucedeu com este doente.^{101,141} Apesar de existirem algumas predisposições raciais comprovadas para o HoAc, o mesmo pode ocorrer em qualquer animal, de raça pura ou cruzada, como se verificou no caso do Toby, de raça indeterminada.¹⁰¹

Na apresentação inicial, a anamnese obtida revelou uma informação de realce: a recente mudança de casa. O HoAc pode manifestar-se após eventos de *stress* e esta mudança de casa

pode ter representado esse evento para o Toby, levando a que a doença se manifestasse.^{99,101} Os sinais clínicos progressivos que o doente apresentou (vômitos e hiporexia/anorexia), semelhantes tanto na primeira como na segunda apresentação clínica, são atribuídos à comum e vaga sintomatologia gastrointestinal associada ao HoAc.^{105,106} O hipocortisolismo, inicialmente, é o principal responsável por esta sintomatologia, pois a normal função da mucosa gastrointestinal fica comprometida devido à consequente diminuição da motilidade gastrointestinal, permeabilidade vascular aumentada, fraca perfusão tecidual e estase vascular; todos estes fatores contribuem para a sintomatologia gastrointestinal.^{99,101} Também as alterações pouco específicas do exame físico do Toby (prostração, ligeiro desconforto à palpação abdominal, perda de peso) estão frequentemente associadas ao HoAc.^{99,101}

No primeiro internamento do Toby, devido essencialmente à provável ingestão de plantas/ervas, anorexia, sinais clínicos gastrointestinais e a contenção económica, que não permitiu a realização de mais exames complementares, suspeitou-se de uma afeção gastrointestinal primária, possivelmente uma indiscrição alimentar. Foi assim instituída a terapêutica médica de suporte ao doente com fluidoterapia IV e tratamento sintomático para controlo do vômito e proteção gástrica.

No dia 14 de novembro realizou-se uma ecografia abdominal ao doente através da qual surgiram como diagnósticos diferenciais pancreatite, peritonite e gastroenterite. O Toby foi assim diagnosticado presuntivamente com gastroenterite aguda por indiscrição alimentar. O HoAc pode ser facilmente confundido com outras doenças, principalmente que envolvem o aparelho gastrointestinal, urinário e hepático; não obstante, também a pancreatite e a peritonite são diferenciais a considerar.^{99,143,197} Nesta ecografia foram também avaliadas as glândulas adrenais que apresentaram dimensões normais, contrariamente à redução mensurável na espessura destas glândulas encontrada em grande parte dos animais com HoAc; no entanto, adrenais com tamanho normal não excluem a presença de HoAc, como foi o caso.^{101,105,128} No dia seguinte, devido à melhoria clínica, a taxa da fluidoterapia IV foi diminuída. No dia 16 de novembro o doente apresentava-se clinicamente normal e recebeu alta hospitalar. Como ocorreu neste caso, é comum que animais com HoAc não diagnosticados demonstrem um curso intermitente de problemas gastrointestinais e melhorias no seu estado geral após receberem apenas tratamento de suporte, uma vez que este auxilia na reposição do volume intravascular, melhorando a perfusão tecidual, e na correção de distúrbios eletrolíticos.^{99,101}

Passados quatro dias o Toby voltou a apresentar-se ao CHVG, onde ficou novamente internado. O doente apresentou-se com a mesma sintomatologia e ao exame físico foram observados sinais de hipotensão e choque hipovolémico (inapetência, desidratação 6-8%, mucosas rosa-pálido, TRC de três segundos, pulso femoral fraco, hipotermia), à exceção da bradicardia (50 batimentos/min), que agora se sabe que faziam parte de uma apresentação em crise adrenal. Cerca de 30% dos cães¹²³ com HoAc primário típico apresentam-se numa crise aguda – crise adrenal – que envolve um défice em glucocorticoides e mineralocorticoides.^{107,123,132} A evolução clínica para uma crise adrenal deve-se à prejudicada

manutenção do tónus vascular e contínua perda de fluidos extracelulares provocadas pelo hipocortisolismo e hipoaldosteronismo que, conseqüentemente, levam a uma grave depleção do volume intravascular com diminuição do débito cardíaco, choque hipovolémico, hipotensão e hipoperfusão.^{99,101,132} Após identificado o choque hipovolémico foi de imediato iniciada a terapêutica de choque com fluidoterapia IV e procedeu-se ao aquecimento do doente; após a correção do choque hipovolémico baixou-se a taxa de administração de fluidos, de modo a corrigir a desidratação e perdas concomitantes, e a solução cristalóide foi suplementada com uma solução de vitaminas do complexo B, eletrólitos, aminoácidos e dextrose. A hipovolemia e conseqüente hipoperfusão levam a uma entrega inadequada de oxigénio aos tecidos (hipoxemia), pelo que a rápida reposição do volume intravascular deve ser uma prioridade.⁹⁹ Ao fim de uma hora o doente foi monitorizado e este apresentou uma evolução favorável com um quadro clínico praticamente normal. Devido à contenção económica dos detentores não se efetuaram outras terapêuticas ou exames complementares de diagnóstico durante a crise adrenal, à exceção de análises bioquímicas e hemograma. Uma vez que o Toby se apresentava em choque hipovolémico e com hipotensão, as pressões arteriais deveriam ter sido monitorizadas até que o doente estivesse hemodinamicamente estável. Por outro lado, num animal que se apresente em choque hipovolémico com bradicardia quando é esperada uma taquicardia compensatória, como neste caso, deveria ter-se suspeitado da existência de hipercaliémia.^{99,106,107} A hipercaliémia causa distúrbios na condução cardíaca, pelo que o Toby deveria ter sido monitorizado frequentemente através de um ECG, não só pela suspeita de hipercaliémia, mas por se apresentar com bradicardia.^{99,103} Adicionalmente, deveria ter sido feito um ionograma e, idealmente, gasometria arterial. Neste caso um ionograma seria de extrema importância, não só por ser indicado em situações de vômito prolongado, mas também pelos indícios de uma possível hipercaliémia poder estar presente e assim avaliar a gravidade desta, uma vez que mesmo um ECG normal não exclui a sua existência.¹⁷¹ Estando presente hipercaliémia grave (como mais tarde se constatou) poderia ter sido instituída terapêutica de emergência com gluconato de cálcio 10% IV como cardioprotetor, se necessário, e com insulina e dextrose IV, por exemplo, de modo a conduzir o K⁺ para o fluido intracelular e assim diminuir a sua concentração sanguínea.¹⁰⁵ Além disso, com a realização do ionograma seriam conhecidas as concentrações séricas do Na⁺, permitindo uma decisão mais ponderada sobre o tipo de fluido a utilizar consoante a gravidade da hiponatremia, se presente, uma vez que uma rápida correção desta pode resultar em mielinólise pontina central.^{99,105,185}

As análises bioquímicas do Toby revelaram aumentos ligeiros na ureia (79,4 mg/dL) e creatinina (1,8 mg/dL) séricas, o que demonstra a existência de azotemia com origem pré-renal devido à desidratação, hipovolemia e hipotensão apresentadas. A azotemia é uma alteração comum em cães com HoAc, estando a ureia elevada em, aproximadamente, 82% dos casos e a creatinina em 66%.¹⁰¹ A origem desta é maioritariamente pré-renal devido à redução da perfusão renal e diminuição na TFG que ocorrem em conseqüência da hipovolemia e hipotensão.¹⁰³ O hemograma revelou sinais de hemoconcentração, devido à desidratação, manifestados por

aumentos ligeiros no hematócrito (60%), hemoglobina (20,2 g/dL) e eritrócitos ($8,9 \times 10^{12}/L$ – eritrocitose relativa); adicionalmente constatou-se uma linfocitose ligeira ($3,7 \times 10^9/L$). Uma característica típica e muito comum do HoAc é a ausência do leucograma de *stress* – alteração expectável em animais com doença sistémica – como se encontrou neste caso; a ausência destas alterações deveria ter levantado suspeitas para a existência de HoAc.¹⁰¹ A eritrocitose relativa é relativamente frequente em animais com HoAc primário, encontrando-se em cerca de 17% dos casos¹⁰¹, devido à diminuição do plasma sanguíneo causada pelo hipoaldosteronismo, e não pelo aumento de eritrócitos em circulação.¹⁰¹ Pelo contrário, a linfocitose deve-se ao hipocortisolismo e conseqüente ausência da supressão da proliferação dos linfócitos; esta alteração sucede em cerca de dez a 20% dos casos.¹⁰¹

Devido às alterações bioquímicas renais e à possível ingestão de plantas/ervas e herbicidas com potencial nefrotóxico foi realizada uma urianálise tipo I por cistocentese ecoguiada de modo a avaliar a função renal; esta revelou apenas uma ligeira cetonúria (15 mg/dL), que foi associada à anorexia apresentada pelo doente – na falta de glicose há a metabolização da gordura de modo ao corpo obter energia e nesse processo são criados corpos cetónicos. Consoante os dados obtidos na anamnese, de uma possível ingestão de substâncias nefrotóxicas e ausência de informação fidedigna quanto às micções e aspetos macroscópicos da urina do doente, suspeitou-se do possível desenvolvimento de uma lesão renal aguda. De modo a gerir a azotemia, mas não sobrecarregar os rins, a taxa da fluidoterapia foi diminuída. Todavia, se estivéssemos na presença de uma lesão renal aguda seria esperada a existência de uma azotemia mais marcada e de origem renal, contrariamente ao aumento ligeiro e de origem pré-renal encontrado, bem como uma DU possivelmente diminuída ($<1,030$) ou isostenúrica (1,008 a 1,012) esperada na presença de falha renal primária e neste caso foi encontrada uma DU normal (1,030) que é o esperado num animal desidratado, com azotemia pré-renal e função renal preservada; além disso, este valor normal de DU foi obtido após o doente estar a receber fluidoterapia à diversas horas, ou seja, previamente à fluidoterapia seria de esperar um valor de $DU >1,030$, o que também contrariaria esta suspeita.¹²³

No dia 22 de novembro foi então aceite e realizado um ionograma e análises bioquímicas para controlo dos parâmetros renais. A nível do ionograma foi revelada uma hipercaliémia grave (9,0 mEq/L) e um baixo rácio $Na^+:K^+$ (15,5). Uma das alterações eletrolíticas características do HoAc primário típico, encontrada em mais de 80% dos casos¹⁰¹, é a hipercaliémia que ocorre em consequência do défice em mineralocorticoides; o hipoaldosteronismo prejudica a excreção tubular renal de K^+ fazendo com que este seja reabsorvido.^{101,103} Como já referido, a hipercaliémia pode causar distúrbios na condução cardíaca e, especialmente se for grave, representar um risco à vida do doente; estando neste caso na presença de uma hipercaliémia grave (>8 mEq/L) o doente deveria ter sido monitorizado através de um ECG e instituída terapêutica de emergência se necessário, tal como anteriormente mencionado.^{99,103} A hiponatremia é outra alteração bastante característica do HoAc primário típico; no caso do Toby isso não se verificou, o que pode ser explicado devido a existirem mecanismos compensatórios,

dietas com níveis elevados de Na⁺ ou à fluidoterapia suplementada com Na⁺ (NaCl 0,9% e solução de vitaminas do complexo B, eletrólitos, aminoácidos e dextrose), que neste caso seria esta última o mais provável.^{99,103,104} Em doentes com HoAc o rácio Na⁺:K⁺ muitas vezes está diminuído; valores deste rácio <27 já devem levantar suspeitas para a existência de HoAc e valores <20 são bastante sugestivos, como sucedeu com o Toby (15,5).^{99,103,163} Relativamente às análises bioquímicas renais houve um agravamento da azotemia (ureia 132,8 mg/dL e creatinina 2,2 mg/dL), que pode ser justificado pelo facto de ainda não existir totalmente uma adequada perfusão renal, com conseqüente diminuição na TFG, devido à persistência do hipoadosteronismo.¹⁰³ Com o agravamento nos parâmetros bioquímicas renais, decidiu-se colher uma amostra de urina por cistocentese ecoguiada e avaliar o rácio proteína:creatinina urinárias de modo a analisar a função ou lesões/insuficiências renais e a sua evolução. Contudo, tendo já sido realizada uma urianálise tipo I que não revelou proteinúria, talvez não houvesse necessidade de efetuar esta análise; mesmo que se presumisse que pudesse haver uma pioria da suposta lesão renal, seria importante perceber que estávamos na presença de uma esperada azotemia pré-renal, ou seja, que o doente teria a função renal preservada, tanto que esta análise demonstrou que o doente não estava proteinúrico (0,1). Durante essa tarde o Toby apresentou uma urina normal. Doentes com lesão renal aguda encontram-se frequentemente oligúricos/anúricos, apesar destes poderem apresentar alterações eletrolíticas semelhantes às encontradas no HoAc.^{105,106} Posto isto, e após avaliação da sintomatologia e novas análises clínicas laboratoriais, começaram a surgir suspeitas de HoAc e foi então realizado um teste de estimulação com ACTH – considerado o teste de eleição para o seu diagnóstico.¹⁰¹ De modo a gerir a azotemia e a hipercaliémia a taxa da fluidoterapia foi aumentada e a solução de vitaminas do complexo B, eletrólitos, aminoácidos e dextrose descontinuada por conter K⁺; estas alterações podem resolver-se com a melhoria da perfusão renal proporcionada pela fluidoterapia e, particularmente no caso do K⁺, por diluição simples.^{99,107} Inclusive, passadas duas horas foi realizado um ionograma para monitorização que demonstrou uma melhoria na hipercaliémia (6,9 mEq/L) e um aumento no rácio Na⁺:K⁺ (20,4), apesar deste ainda permanecer em valores sugestivos de HoAc.

Nessa mesma tarde foram obtidos os resultados do teste de estimulação com ACTH que revelou valores de cortisol sérico pré e pós-ACTH <0,2 µg/dL, alcançando-se assim um diagnóstico definitivo de HoAc. Valores de cortisol sérico pré e pós-ACTH <2 µg/dL são considerados diagnóstico de HoAc. Inclusive, em animais com HoAc frequentemente são encontrados valores <1 µg/dL, como no caso do Toby (<0,2 µg/dL).^{99,101} O HoAc apresentado por este doente pressupôs-se ser do tipo primário espontâneo, visto que é apenas nesta forma que se encontra hipocortisolemia e concomitantes anomalias eletrolíticas e choque hipovolémico (crise adrenal), devido ao hipoadosteronismo, e dada a ausência do uso de qualquer tipo de fármacos anteriormente às apresentações clínicas do Toby.⁹⁹ Tanto no HoAc primário atípico como no HoAc secundário não são expectáveis alterações eletrolíticas devido à preservação da secreção de mineralocorticoides nestas formas.^{99,104} No entanto, a melhor forma para diferenciar

entre HoAc primário e secundário é através de uma análise à concentração de ACTH endógena, que não foi realizada neste caso devido às contenções económicas.^{99,101} Após obtido o diagnóstico instituiu-se de imediato a terapêutica apropriada com um glucocorticoide (dexametasona). Se já tiver sido obtido um diagnóstico qualquer glucocorticoide de ação rápida pode ser administrado e a terapêutica com mineralocorticoides não é necessária para tratar com sucesso a crise adrenal/fase mais aguda do HoAc; no entanto, visto que existiam fortes indícios de estarmos na presença de HoAc e ser clinicamente necessário, poderia ter sido instituída a terapêutica com dexametasona antes da realização do teste de estimulação com ACTH, uma vez que esta pouco interfere na resposta a este teste e permite uma estimulação adequada, ou então a terapêutica poderia ter sido instituída com qualquer glucocorticoide imediatamente após a realização do teste.^{99,101,106} No dia seguinte, a 23 de novembro, a glucocorticoterapia foi alterada para metilprednisolona de modo a aferir a reação do doente a este glucocorticoide em ambiente controlado hospitalar, uma vez que a sua potência glucocorticoide é mais aproximada à da prednisolona (Tabela 30) – medicação que o doente iria futuramente realizar em casa. Até ao dia da alta hospitalar do Toby a fluidoterapia foi sendo ajustada consoante os requerimentos de desidratação/manutenção e perdas e as doses de metilprednisolona diminuídas diariamente de modo a averiguar a dose mínima eficaz que controle os sinais clínicos.

Encontrando-se o Toby estabilizado e com uma melhoria clínica significativa, no dia 26 de novembro teve alta hospitalar. Foi iniciada a terapêutica crónica (manutenção) que consistiu na suplementação mineralocorticoide com a administração de DOCP e na suplementação glucocorticoide com prednisolona a ser iniciada em casa. Os detentores foram ainda advertidos para em alturas de *stress* duplicar a dose da glucocorticoterapia – os requerimentos em glucocorticoides aumentam quando o animal é sujeito a qualquer tipo de *stress*.^{99,107} Idealmente deveriam ter sido realizadas novas análises bioquímicas renais e ionograma de modo a averiguar se os valores alterados retornaram aos intervalos de referência, mas devido à contenção económica tal não foi possível. Como esperado no HoAc primário, em ambos os internamentos, o Toby apresentou melhorias e evolução clínica por volta do terceiro a quarto dia de hospitalização – a maioria dos cães demonstra melhorias clínicas dentro de um a três dias.^{99,159}

Após a administração inicial de DOCP é necessário monitorizar os eletrólitos e sinais clínicos ao dia 10 (± 3 dias), altura em que é atingida o pico da dose, e ao dia 25 (± 3 dias), altura em que é avaliada a duração da dose, após a injeção, pois é através destas avaliações que são feitos ajustes na dose de modo a determinar os intervalos entre administrações e doses mais adequadas.¹⁹³ O Toby regressou ao CHVG por volta do dia 10 (± 3 dias) pós-injeção de DOCP para o seu primeiro acompanhamento e reavaliação. Foi realizado um ionograma que apresentou valores de eletrólitos e rácio $\text{Na}^+:\text{K}^+$ dentro dos intervalos de referência. Adicionalmente foi aceite a realização de análises bioquímicas renais que também revelaram valores dentro dos intervalos de referência, demonstrando uma função renal preservada. Ao dia 25 (± 3 dias) pós-injeção de DOCP foi realizado novo ionograma ao Toby que demonstrou valores de eletrólitos e rácio $\text{Na}^+:\text{K}^+$ normais. No entanto, devido ao valor do rácio $\text{Na}^+:\text{K}^+$ ao dia 10 e segundo as indicações (Tabela

32), o DOCP foi administrado numa dose inferior. Os próximos acompanhamentos e reavaliações foram definidos como sendo mensais devido à contenção económica dos detentores, advertindo-os para um controlo rigoroso relativamente aos sinais clínicos, se apresentados pelo doente. Nos três acompanhamentos mensais seguintes foram realizados ionogramas que revelaram sempre valores de eletrólitos e rácio $\text{Na}^+:\text{K}^+$ dentro dos intervalos de referência; a 23 de janeiro, segundo as indicações do DOCP (Tabela 32), a dose deste foi aumentada devido ao valor de 30,8 no rácio $\text{Na}^+:\text{K}^+$ e as doses seguintes foram igualmente administradas consoante os valores do rácio $\text{Na}^+:\text{K}^+$ e as indicações (Tabela 32), chegando a uma dose mínima de 2 mg/kg SC q25 dias. Idealmente a dose de DOCP deveria ser ajustada e mantida após os eletrólitos e sinais clínicos se encontrarem estáveis com a mesma dose ao dia dez e dia 25 pós-injeção durante pelo menos dois ciclos consecutivos.¹⁹³

Durante as consultas de acompanhamento e reavaliação o Toby não manifestou sinais clínicos, à exceção de PU/PD e aumento de peso – sintomatologia mais frequentemente encontrada por suplementação excessiva com glucocorticoides – pelo que a dose de prednisolona foi diminuída progressivamente até à dose mínima de 0,14 mg/kg q24h PO, o que resolveu estes sinais. A dose de glucocorticoides deve ser ajustada com base nos sinais clínicos demonstrados e é aconselhável começar com uma dose mais alta e nas semanas seguintes ir reduzindo gradualmente até à dose mínima eficaz que os controle.^{99,105}

Os animais com HoAc, nomeadamente os que se apresentam em crise adrenal, após instaurado o apropriado tratamento, monitorização e o doente sobreviver à crise sem complicações têm um prognóstico que varia de bom a excelente.^{103,105} Devido ao diagnóstico precoce de HoAc e a um tratamento realizado com sucesso é esperado que o Toby tenha uma boa e normal qualidade de vida, desde que a sua medicação crónica seja administrada corretamente como indicado e sejam cumpridos os prazos das consultas de acompanhamento e reavaliação.¹⁰⁵

Conclusão

O HoAc é uma doença endócrina incomum, especialmente na espécie felina. Pode ser classificado como primário ou secundário. O HoAc primário consiste no déficit de glucocorticoides e de mineralocorticoides e pode subdividir-se em espontâneo (imunomediado) e iatrogénico; em casos graves pode haver uma verdadeira crise metabólica – crise adrenal. O HoAc atípico também se apresenta como uma subdivisão do HoAc primário e consiste num déficit em glucocorticoides, que pode evoluir ou não para déficit em mineralocorticoides concomitante. No HoAc secundário apenas existe déficit em glucocorticoides e este pode subdividir-se em espontâneo ou iatrogénico. Existe ainda outra forma de HoAc incomum, apesar de bastante rara, onde persiste apenas o déficit isolado em mineralocorticoides (hipoaldosteronismo isolado).

O diagnóstico é feito com base na história clínica, sinais clínicos, exame físico e alterações clinicopatológicas. O HoAc deve ser considerado como diagnóstico diferencial em animais com sinais clínicos vagos, não específicos e intermitentemente crónicos, principalmente gastrointestinais que melhoraram após tratamento de suporte, na ausência de leucograma de *stress* na presença de doença sistémica e em doentes hiponatrémicos e hipercalémicos com diminuição do rácio $\text{Na}^+:\text{K}^+$. O teste de estimulação com ACTH providencia um diagnóstico definitivo para o HoAc e a concentração de ACTH endógena diferencia HoAc primário de secundário.

O tratamento é efetuado no sentido de corrigir o déficit de corticoides presente e é feito com a suplementação de glucocorticoides e/ou mineralocorticoides, com reforço nos glucocorticoides durante períodos de *stress*. Complicações são raras, mas podem ocorrer (ex. falha renal aguda secundária e mielinólise pontina central). O HoAc é facilmente confundido com outras doenças, principalmente doenças gastrointestinais, renais e hepáticas. O prognóstico é geralmente excelente com tratamento e monitorização apropriados e recorrentes, sendo reservado no caso de neoplasias ou doenças granulomatosas.

A autora optou por este tema para a sua monografia pelo seu gosto pela endocrinologia e por ser uma doença menos comum, acreditando que o HoAc é subdiagnosticado, daí a sua baixa prevalência.

O estágio curricular no CHVG permitiu à autora consolidar os conhecimentos teórico-práticos adquiridos durante o curso e desenvolver competências necessárias para a prática clínica nas diversas áreas de especialização médico-veterinária e desenvolver capacidades de comunicação e contato com os detentores e os seus animais.

Bibliografia

1. DAY, M. J. et al. - WSAVA Guidelines for the Vaccination of Dogs and Cats. *J Small Anim Pract.* ISSN 17485827. 57:1 (2016) E1–E45. doi: 10.1111/jsap.2_12431
2. Diário da República, 1.a série - N.o 121 - 27 de junho de 2019, Assembleia da República, Lei n.o 45/2019 3060-3067. Lisboa
3. Diário da República, 1.a série - N.o 157 - 16 de agosto de 2013, Ministérios das Finanças, da Administração Interna e da Agricultura, do Mar, do Ambiente e do Ordenamento do Território, Portaria n.o 264/2013 4888-4893. Lisboa
4. Diário da República, 2.a série, Parte C - N.o 19 - 28 de janeiro de 2020, Direção-Geral de Alimentação e Veterinária, Despacho n.o 1254/2020 155-157. Lisboa
5. CASTAGNA, P.; ROMITO, G.; TOALDO, M. B. - Cor Triatriatum Sinister in a Dog. *Journal of Veterinary Cardiology.* ISSN 18750834. 25 (2019) 25–31. doi: 10.1016/j.jvc.2019.07.003
6. KUMAR, K. S. et al. - A Ten Year Retrospective Study on Cor Triatriatum Sinister Associated Heart Failure in Dogs. *Indian Journal of Animal Research.* ISSN 0367-6722. B-4925 (2022) 1–5. doi: 10.18805/ijar.b-4925
7. HEANEY, A. M.; BULMER, B. J. - Cor Triatriatum Sinister and Persistent Left Cranial Vena Cava in a Kitten. *J Vet Intern Med.* 18:6 (2004) 895–898. doi: 10.1892/0891-6640(2004)18<895:ctsapl>2.0.co;2
8. CHOI, Y. et al. - Treatment of Discoid Lupus Erythematosus in a Dog with Human Intravenous Immunoglobulin. *Acta Sci Vet.* ISSN 1679-9216. 49 (2021) 1–6. doi: 10.22456/1679-9216.116757
9. OLIVRY, T.; LINDER, K. E.; BANOVIC, F. - Cutaneous Lupus Erythematosus in Dogs: A Comprehensive Review. *BMC Veterinary Research.* ISSN 17466148. 14:132 (2018) 1–18. doi: 10.1186/s12917-018-1446-8
10. ROSSI, M. A. et al. - Generalized Canine Discoid Lupus Erythematosus Responsive to Tetracycline and Niacinamide Therapy. *J Am Anim Hosp Assoc.* 51:3 (2015) 171–175. doi: 10.5326/JAAHA-MS-6116
11. OBERKIRCHNER, U.; LINDER, K. E.; OLIVRY, T. - Successful Treatment of a Novel Generalized Variant of Canine Discoid Lupus Erythematosus with Oral Hydroxychloroquine. *Vet Dermatol.* ISSN 09594493. 23:1 (2011) 65-e16. doi: 10.1111/j.1365-3164.2011.00994.x
12. WEBB, C. B. - Hepatic Lipidosis Clinical Review Drawn from Collective Effort. *J Feline Med Surg.* ISSN 15322750. 20:3 (2018) 217–227. doi: 10.1177/1098612X18758591
13. HAAKER, M. W. et al. - Identification of Potential Drugs for Treatment of Hepatic Lipidosis in Cats Using an In Vitro Feline Liver Organoid System. *J Vet Intern Med.* ISSN 19391676. 34:1 (2019) 132–138. doi: 10.1111/jvim.15670
14. HEO, S. H. et al. - Imaging Diagnosis of Hepatic Lipidosis in a Cat. *Korean Journal of Veterinary Research.* ISSN 24661392. 58:2 (2018) 99–101. doi: 10.14405/kjvr.2018.58.2.99
15. BENNETT, S. L. et al. - Gallbladder Mucocoele and Concurrent Hepatic Lipidosis in a Cat. *Australian Veterinary Journal.* ISSN 00050423. 85:10 (2007) 397–400. doi: 10.1111/j.1751-0813.2007.00182.x
16. MAZAKI-TOVI, M. et al. - Alterations in Adipokines in Feline Hepatic Lipidosis. *J Vet Intern Med.* ISSN 08916640. 27:2 (2013) 242–249. doi: 10.1111/jvim.12055
17. BROWN, B. et al. - Metabolic and Hormonal Alterations in Cats with Hepatic Lipidosis. *J Vet Intern Med.* ISSN 08916640. 14:1 (2000) 20–26. doi: 10.1111/j.1939-1676.2000.tb01494.x
18. GARDEN, O. A. et al. - ACVIM Consensus Statement on the Diagnosis of Immune-Mediated Hemolytic Anemia in Dogs and Cats. *J Vet Intern Med.* ISSN 19391676. 33:2 (2019) 1–22. doi: 10.1111/jvim.15441
19. BESTWICK, J. P. et al. - Splenectomy in the Management of Primary Immune-Mediated Hemolytic Anemia and Primary Immune-Mediated Thrombocytopenia in Dogs. *J Vet Intern Med.* ISSN 19391676. 36:4 (2022) 1267–1280. doi: 10.1111/jvim.16469
20. MCALEES, T. J. - Immune-Mediated Haemolytic Anaemia in 110 Dogs in Victoria, Australia. *Aust Vet J.* ISSN 00050423. 88:1–2 (2010) 25–28. doi: 10.1111/j.1751-0813.2009.00537.x

21. REIMER, M. E.; TROY, G. C.; WARNICK, L. D. - Immune-Mediated Hemolytic Anemia: 70 Cases (1988-1996). *J Am Anim Hosp Assoc.* 35:5 (1999) 384–391. doi: 10.5326/15473317-35-5-384
22. WOODWARD, G. M.; WHITE, J. D. - The Utility of Screening Diagnostic Tests in Identifying Associative Immune-Mediated Haemolytic Anaemia in Dogs. *Aust Vet J.* ISSN 17510813. 98:12 (2020) 586–590. doi: 10.1111/avj.13016
23. WEINGART, C.; THIELEMANN, D.; KOHN, B. - Primary Immune-Mediated Haemolytic Anaemia: A Retrospective Long-Term Study in 61 Dogs. *Aust Vet J.* ISSN 17510813. 97:12 (2019) 483–489. doi: 10.1111/avj.12875
24. SWANN, J. W. et al. - Characterisation of the Immunophenotype of Dogs with Primary Immune-Mediated Haemolytic Anaemia. *PLoS ONE.* ISSN 19326203. 11:12 (2016) 1–18. doi: 10.1371/journal.pone.0168296
25. RIDYARD, A. E.; SHAW, D. J.; MILNE, E. M. - Evaluation of Platelet Activation in Canine Immune-Mediated Haemolytic Anaemia. *J Small Anim Pract.* ISSN 00224510. 51:6 (2010) 296–304. doi: 10.1111/j.1748-5827.2010.00935.x
26. GOGGS, R. et al. - Serial Assessment of the Coagulation Status of dogs with Immune-Mediated Haemolytic Anaemia Using Thromboelastography. *The Veterinary Journal.* ISSN 10900233. 191:3 (2012) 347–353. doi: 10.1016/j.tvjl.2011.03.015
27. AWAD, R. A.; KHALIL, W. K. B.; ATTALLAH, A. G. - Feline Panleukopenia Viral Infection in Cats: Application of Some Molecular Methods Used for its Diagnosis. *J Genet Eng Biotechnol.* ISSN 20905920. 16:2 (2018) 491–497. doi: 10.1016/j.jgeb.2018.08.001
28. REHME, T. et al. - Feline Panleukopenia Outbreaks and Risk Factors in Cats in Animal Shelters. *Viruses.* 14:6 (2022) 1–14. doi: 10.3390/v14061248
29. PANDEY, S. - Feline Panleukopenia Infections: Treatment and Control in Nepal. *European Journal of Veterinary Medicine.* 2:1 (2022) 10–14. doi: 10.24018/ejvetmed.2022.2.1.19
30. PORPORATO, F. et al. - Survival Estimates and Outcome Predictors for Shelter Cats with Feline Panleukopenia Virus Infection. *J Am Vet Med Assoc.* 253:2 (2018) 188–195. doi: 10.2460/javma.253.2.188
31. JACOBSON, L. S. et al. - Diagnostic Testing for Feline Panleukopenia in a Shelter Setting: A Prospective, Observational Study. *J Feline Med Surg.* ISSN 15322750. 23:12 (2021) 1192–1199. doi: 10.1177/1098612X211005301
32. CARREÑO, C.; NAVARRO, C.; JARA, M. A. - Design of Primers in the Molecular Detection of Feline Panleukopenia Virus. *World J Biol Pharm Health Sci.* 8:3 (2021) 19–29. doi: 10.30574/wjbphs.2021.8.3.0129
33. KRUSE, B. D. et al. - Prognostic Factors in Cats with Feline Panleukopenia. *J Vet Intern Med.* ISSN 08916640. 24:6 (2010) 1271–1276. doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0604.x
34. DORSCH, R.; TEICHMANN-KNORRN, S.; LUND, H. S. - Urinary Tract Infection and Subclinical Bacteriuria in Cats A Clinical Update. *J Feline Med Surg.* ISSN 15322750. 21:11 (2019) 1023–1038. doi: 10.1177/1098612X19880435
35. HERNANDO, E. et al. - Prevalence and Characterization of Urinary Tract Infection in Owned Dogs and Cats From Spain. *Top Companion Anim Med.* ISSN 19389736. 43 (2021) 1–7. doi: 10.1016/j.tcam.2021.100512
36. WONG, C.; EPSTEIN, S. E.; WESTROPP, J. L. - Antimicrobial Susceptibility Patterns in Urinary Tract Infections in Dogs (2010-2013). *J Vet Intern Med.* ISSN 19391676. 29:4 (2015) 1045–1052. doi: 10.1111/jvim.13571
37. SMEE, N.; LOYD, K.; GRAUER, G. F. - UTIs in Small Animal Patients: Part 2: Diagnosis, Treatment, and Complications. *J Am Anim Hosp Assoc.* ISSN 05872871. 49:2 (2013) 83–94. doi: 10.5326/JAAHA-MS-5944
38. CHOU, H. et al. - Effects of Cranberry Extract on Prevention of Urinary Tract Infection in Dogs and on Adhesion of *Escherichia coli* to Madin-Darby Canine Kidney Cells. *Am J Vet Res.* 77:4 (2016) 421–427. doi: 10.2460/ajvr.77.4.421

39. MICHAELS, E. K. et al. - Effect of D-Mannose and D-Glucose on *Escherichia coli* Bacteriuria in Rats. *Urol Res.* 11:2 (1983) 97–102. doi: 10.1007/BF00256954
40. LEUIN, A. S.; HARTMANN, F.; VIVIANO, K. - Administration of Nitrofurantoin in Dogs with Lower Urinary Tract Infections: 14 Cases (2013-2019). *J Small Anim Pract.* ISSN 17485827. 62:1 (2021) 42–48. doi: 10.1111/jsap.13252
41. GOMES, S. A. et al. - Imaging Features of Discospondylitis in Cats. *J Feline Med Surg.* ISSN 15322750. 22:7 (2020) 631–640. doi: 10.1177/1098612X19869705
42. GOMES, S. A.; TARGETT, M.; LOWRIE, M. - Computed Tomography Features of Discospondylitis in Dogs. *J Vet Intern Med.* ISSN 19391676. 36:6 (2022) 2123-2131. doi: 10.1111/jvim.16551
43. GOMES, S. A. et al. - Clinical Features, Treatment and Outcome of Discospondylitis in Cats. *J Feline Med Surg.* ISSN 15322750. 24:4 (2022) 311–321. doi: 10.1177/1098612X211020159
44. BURKERT, B. et al. - Signalment and Clinical Features of Diskospondylitis in Dogs: 513 Cases (1980–2001). *J Am Vet Med Assoc.* 227:2 (2005) 268–275. doi: 10.2460/javma.2005.227.268
45. BROCAL, J.; RÍO, F. R.; FELIU-PASCUAL, A. L. - Diagnosis and Management of Lumbar *Aspergillus* spp. Discospondylitis Using Intraoperative Cytology and External Stabilization in a Dog with Disseminated Infection. *Open Vet J.* ISSN 22186050. 9:3 (2019) 185–189. doi: 10.4314/ovj.v9i3.1
46. DEAR, J. D. et al. - Disseminated *Rasamsonia argillacea* species Complex Infections in 8 Dogs. *J Vet Intern Med.* ISSN 19391676. 35:5 (2021) 2232–2240. doi: 10.1111/jvim.16244
47. THOMAS, W. B. - Diskospondylitis and Other Vertebral Infections. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* ISSN 01955616. 30:1 (2000) 169–182. doi: 10.1016/S0195-5616(00)50008-4
48. WALLIS, C.; HOLCOMBE, L. J. - A Review of the Frequency and Impact of Periodontal Disease in Dogs. *J Small Anim Pract.* ISSN 17485827. 61:9 (2020) 529–540. doi: 10.1111/jsap.13218
49. NIEMIEC, B. et al. - World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) Global Dental Guidelines. *J Small Anim Pract.* 61:7 (2020) E36–E161. doi: 10.1111/jsap.13132
50. BELLOWS, J. et al. - 2019 AAHA Dental Care Guidelines for Dogs and Cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* ISSN 15473317. 55:2 (2019) 49–69. doi: 10.5326/JAAHA-MS-6933
51. KORTEGAARD, H. E.; ERIKSEN, T.; BAELUM, V. - Periodontal Disease in Research Beagle Dogs - An Epidemiological Study. *J Small Anim Pract.* ISSN 00224510. 49:12 (2008) 610–616. doi: 10.1111/j.1748-5827.2008.00609.x
52. WALLIS, C. et al. - Quantification of Canine Dental Plaque Using Quantitative Light-Induced Fluorescence. *J Vet Dent.* ISSN 24704083. 33:1 (2016) 26–38. doi: 10.1177/0898756416639787
53. MARSHALL-JONES, Z. V. et al. - Assessment of Dental Plaque Coverage by Quantitative Light-Induced Fluorescence (QLF) in Domestic Short-Haired Cats. *Res Vet Sci.* ISSN 15322661. 111 (2017) 99–107. doi: 10.1016/j.rvsc.2017.02.005
54. SHOUKRY, M. et al. - Repair of Experimental Plaque-Induced Periodontal Disease in Dogs. *J Vet Dent.* 24:3 (2007) 152–165. doi: 10.1177/089875640702400303
55. KUMAR, K. et al. - Clinical Management of Conjunctivitis in Dog: A Case Study. *Indian Journal of Animal Health.* 55:2 (2016) 167–168. Disponível em: <URL <https://www.researchgate.net/publication/311933179>>
56. HARTMANN, A. D. et al. - Detection of Bacterial and Viral Organisms from the Conjunctiva of Cats with Conjunctivitis and Upper Respiratory Tract Disease. *J Feline Med Surg.* ISSN 1098612X. 12:10 (2010) 775–782. doi: 10.1016/j.jfms.2010.06.001
57. LEIS, M.; SANDMEYER, L. - Diagnostic Ophthalmology. *Can Vet J.* 59:11 (2018) 1227–1228. PMID 30410183. Disponível em: <URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6190141/>>

58. GOULD, D. - Feline Herpesvirus-1 Ocular Manifestations, Diagnosis and Treatment Options. *J Feline Med Surg.* ISSN 1098612X. 13:5 (2011) 333–346. doi: 10.1016/j.jfms.2011.03.010
59. PEÑA, M. T.; LEIVA, M. - Canine Conjunctivitis and Blepharitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* ISSN 01955616. 38:2 (2008) 233–249. doi: 10.1016/j.cvsm.2007.12.001
60. HAGHKHAH, M.; SARCAHI, A.; MOLAZEM, M. - Conjunctival Flora in Normal Dogs. *J Vet Res.* 9:2 (2005) 79–83. Disponível em: <URL: <https://www.researchgate.net/publication/285743852>>
61. GOUTAL, C. M.; BRUGMANN, B. L.; RYAN, K. A. - Insulinoma in Dogs: A Review. *J Am Anim Hosp Assoc.* ISSN 05872871. 48:3 (2012) 151–163. doi: 10.5326/JAAHA-MS-5745
62. GREENE, S. N.; BRIGHT, R. M. - Insulinoma in a Cat. *J Small Anim Pract.* ISSN 00224510. 49:1 (2008) 38–40. doi: 10.1111/j.1748-5827.2007.00404.x
63. RYAN, D. et al. - Clinical Findings, Neurological Manifestations and Survival of Dogs with Insulinoma: 116 Cases (2009-2020). *J Small Anim Pract.* ISSN 17485827. 62:7 (2021) 531–539. doi: 10.1111/jsap.13318
64. REUNANEN, V.; LAITINEN, M. - Contrast-Enhanced Ultrasonographic Detection and Dual-Phase Computed Tomographic Angiography in a 5-Year-Old Boxer with Pancreatic Insulinoma - Case Report. *Open J Vet Med.* 5 (2015) 175–180. doi: 10.4236/ojvm.2015.57024
65. COX, D. - Pancreatic Insulin-Secreting Neoplasm (Insulinoma) in a West Highland White Terrier. *Can Vet J.* 40:5 (1999) 343–345. PMID 10340097. Disponível em: <URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10340097/>>
66. KIEVES, N. R. - Juvenile Disease Processes Affecting the Forelimb in Canines. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* ISSN 18781306. 51:2 (2021) 365–382. doi: 10.1016/j.cvsm.2020.12.004
67. BALSÀ, I.; ROBINSON, D. - Juvenile Orthopedic Disease in Dogs & Cats Part 1: Musculoskeletal Development & Pediatric Bone Diseases. *Today's Veterinary Practice Journal.* may/june (2016) 38–45. Disponível em: <URL <https://todaysveterinarypractice.com/category/may-june-2016/>>
68. BAIRD, H. et al. - What Is Your Diagnosis? Panosteitis. *J Am Vet Med Assoc.* 226:6 (2005) 871–872. doi: 10.2460/javma.2005.226.871
69. STEAD, A.; STEAD, M.; GALLOWAY, F. - Panosteitis in Dogs. *J Small Anim Pract.* 24:10 (1983) 623–635. doi: 10.1111/j.1748-5827.1983.tb00348.x
70. VEIR, J. K.; LAPPIN, M. R.; DOW, S. W. - Evaluation of a Novel Immunotherapy for Treatment of Chronic Rhinitis in Cats. *J Feline Med Surg.* ISSN 1098612X. 8:6 (2006) 400–411. doi: 10.1016/j.jfms.2006.03.005
71. REED, N.; GUNN-MOORE, D. - Nasopharyngeal Disease in Cats 2. Specific Conditions and Their Management. *J Feline Med Surg.* ISSN 15322750. 14:5 (2012) 317–326. doi: 10.1177/1098612X12444998
72. STURGESS, K. - Chronic Nasal Discharge and Sneezing in Cats. *In Practice.* 35:2 (2013) 67–74. doi: 10.1136/inp.f633
73. KUEHN, N. F. - Chronic Rhinitis in Cats. *Clin Tech Small Anim Pract.* ISSN 10962867. 21:2 (2006) 69–75. doi: 10.1053/j.ctsap.2005.12.013
74. MAGGS, D.; CLARKE, H. - Relative Sensitivity of Polymerase Chain Reaction Assays Used for Detection of Feline Herpesvirus type 1 DNA in Clinical Samples and Commercial Vaccines. *Am J Vet Res.* 66:9 (2005) 1550–1555. doi: 10.2460/ajvr.2005.66.1550
75. OFRI, R. - Cats with Runny Eyes. Treatment of Feline Herpes Virus Infections. *Isr J Vet Med.* 70:4 (2015) 11–14. Disponível em: <URL: <https://www.researchgate.net/publication/288219794>>
76. TAPPIN, S. W. - Canine Tracheal Collapse. *J Small Anim Pract.* ISSN 17485827. 57:1 (2016) 9–17. doi: 10.1111/jsap.12436

77. JEUNG, S. Y. et al. - A Retrospective Study of Theophylline-Based Therapy with Tracheal Collapse in Small-Breed Dogs: 47 Cases (2013-2017). *J Vet Sci*. ISSN 1976555X. 20:5 (2019) 1–14. doi: 10.4142/jvs.2019.20.e57
78. JOHNSON, L. R.; POLLARD, R. E. - Tracheal Collapse and Bronchomalacia in Dogs: 58 Cases (7/2001-1/2008). *J Vet Intern Med*. ISSN 08916640. 24:2 (2010) 298–305. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0451.x
79. MIMS, H. et al. - Primary Tracheal Collapse in a Cat. *J Am Anim Hosp Assoc*. 44:3 (2008) 149–153. doi: 10.5326/0440149
80. EOM, K. et al. - Ultrasonographic Evaluation of Tracheal Collapse in Dogs. *J Vet Sci*. 9:4 (2008) 401–405. doi: 10.4142/jvs.2008.9.4.401
81. SARRAFZADEH-REZAEI, F. et al. - First Report of Vaginal Prolapse in a Bitch Treated with Oestrogen. *Anim Reprod Sci*. ISSN 03784320. 106:1–2 (2008) 194–199. doi: 10.1016/j.anireprosci.2008.01.009
82. KUMAR, S. et al. - Management of Vaginal Hyperplasia in a Bitch. *Haryana Vet*. 53:1 (2014) 76–77. Disponível em: <URL: <https://www.researchgate.net/publication/344401474>>
83. AJADI, T. A. et al. - Vaginal Wall Hyperplasia with Fold Prolapse in a Eight-Month-Old Cane Corso Dog. *Bulg J Vet Med*. ISSN 1311-1477. 19:3 (2016) 252–258. doi: 10.15547/bjvm.917
84. SONTAS, H.; EKICI, H.; ROMAGNOLI, S. - Canine Vaginal Fold Prolapse: A Comprehensive Literature Review. *The European Journal of Companion Animal Practice*. 20:2 (2010) 127–135. Disponível em: <URL: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20113211573>>
85. RAGNI, R. - What Is Your Diagnosis? Vaginal Prolapse. *J Small Anim Pract*. 47:10 (2006) 625–627. doi: 10.1111/j.1748-5827.2006.00168.x
86. DECLEMENTI, C.; SOBCZAK, B. R. - Common Rodenticide Toxicoses in Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. ISSN 18781306. 48:6 (2018) 1027–1038. doi: 10.1016/j.cvsm.2018.06.006
87. MOONEY, E. T. et al. - Intravenous Vitamin K1 Normalises Prothrombin Time in 1 Hour in Dogs with Anticoagulant Rodenticide Toxicosis. *Aust Vet J*. ISSN 17510813. 98:6 (2020) 225–231. doi: 10.1111/avj.12931
88. VALCHEV, I. et al. - Anticoagulant Rodenticide Intoxication in Animals - A Review. *Turkish J Vet Anim Sci*. 32:4 (2008) 237–243. Disponível em: <URL [w.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20113211573](https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20113211573)>
89. HALDER, M. et al. - Vitamin K: Double Bonds Beyond Coagulation Insights into Differences Between Vitamin K1 and K2 in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. ISSN 14220067. 20:4 (2019) 1–15. doi: 10.3390/ijms20040896
90. PACHTINGER, G. E.; OTTO, C. M.; SYRING, R. S. - Incidence of Prolonged Prothrombin Time in Dogs Following Gastrointestinal Decontamination for Acute Anticoagulant Rodenticide Ingestion. *J Vet Emerg Crit Care*. ISSN 14793261. 18:3 (2008) 285–291. doi: 10.1111/j.1476-4431.2008.00313.x
91. MURPHY, M. J. - Rodenticides. *Vet Clin Small Anim*. 32:2 (2002) 469–484. doi: 10.1016/s0195-5616(01)00003-1
92. BURGESS, T.; MEYER, E.; BATALLER, N. - Practitioner Report Involving Intravenous Use of Vitamin K1 Prompts Label Review and Revision. *J Am Vet Med Assoc*. 218:11 (2001) 1767–1770. doi: 10.2460/javma.2001.218.1767
93. HIGGS, V. A. et al. - Autologous Blood Transfusion in Dogs with Thoracic or Abdominal Hemorrhage: 25 Cases (2007-2012). *J Vet Emerg Crit Care*. ISSN 14764431. 25:6 (2015) 731–738. doi: 10.1111/vec.12338
94. O'BYRNE, K. L.; SMALLE, T.; RYAN, S. D. - Repair of a delayed, traumatic dorsal diaphragmatic hernia using a single paracostal approach in a dog. *New Zealand Veterinary Journal*. ISSN 11760710. 70:1 (2022) 55–62. doi: 10.1080/00480169.2021.1963873

95. PARRY, A. - Case Report Positive Contrast Peritoneography in the Diagnosis of a Pleuroperitoneal Diaphragmatic Hernia in a Cat. *J Feline Med Surg*. ISSN 1098612X. 12:2 (2010) 141–143. doi: 10.1016/j.jfms.2009.06.002
96. MINIHAN, A. C.; BERG, J.; EVANS, K. L. - Chronic Diaphragmatic Hernia in 34 Dogs and 16 Cats. *J Am Anim Hosp Assoc*. 40:1 (2004) 51–63. doi: 10.5326/0400051
97. PARK, S. H.; LEE, J. M. - Diaphragmatic Hernia in a Two-Month Old Cat. *Journal of Veterinary Clinics*. ISSN 23840749. 35:5 (2018) 237–239. doi: 10.17555/jvc.2018.10.35.5.237
98. HODDINOTT, K. - Traumatic Diaphragmatic Hernia in a 5-Month-Old Boxer Dog. *Can Vet J*. 54:5 (2013) 507–509. PMID 24155438. Disponível em: <URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624926/>>
99. BEHREND, E. N.; FELDMAN, E. C.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C. - The Adrenal Gland. Em FELDMAN, E. C. et al. (Eds.) - *Canine & Feline Endocrinology*. 4th ed. Missouri : Elsevier Inc., 2015. ISBN 978-1-4557-4456-5. p. 377–520
100. FOWLIE, S. J.; MCKENZIE, J.; RAMSE, I. - Hypoadrenocorticism in an aged cat. *Vet Rec Case Rep*. ISSN 20526121. 6:1 (2018) 1–5. doi: 10.1136/vetreccr-2017-000565
101. RAMOS, P. J. G. et al. - Diagnosis of canine spontaneous hypoadrenocorticism. *Canine Medicine and Genetics*. ISSN 2662-9380. 9:6 (2022) 1–13. doi: 10.1186/s40575-022-00119-4
102. REIMANN, F. et al. - Hypoadrenocorticism in two cats successfully treated with desoxycorticosterone pivalate. *Vet Rec Case Rep*. ISSN 20526121. 6:3 (2018) 1–4. doi: 10.1136/vetreccr-2018-000600
103. CAMILO, C. P. et al. - Canine Hypoadrenocorticism: A Bibliographic Review. *Open Journal of Veterinary Medicine*. ISSN 2165-3356. 10:9 (2020) 164–172. doi: 10.4236/ojvm.2020.109014
104. SHIEL, R. E.; MOONEY, C. T. - Redefining the paradigm of atypical hypoadrenocorticism in dogs. *Companion Animal*. ISSN 2053-0889. 24:3 (2019) 132–140. doi: 10.12968/coan.2019.24.3.132
105. LATHAN, P.; THOMPSON, A. L. - Management of hypoadrenocorticism (Addison's disease) in dogs. *Veterinary Medicine: Research and Reports*. 9 (2018) 1–10. doi: 10.2147/vmrr.s125617
106. SPENCE, S.; GUNN, E.; RAMSEY, I. - Diagnosis and treatment of canine hypoadrenocorticism. *In Practice*. ISSN 20427689. 40:7 (2018) 281–290. doi: 10.1136/inp.k3311
107. PETROFF, B. K.; GRECO, D. S. - Endocrinology. Em KLEIN, B. G. (Ed.) - *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology*. 6th ed. Missouri : Elsevier, Inc., 2020. ISBN 978-0-323-55227-1. p. 378–427
108. SINGH, B. - The Endocrine Glands. Em SINGH, B. (Ed.) - *Dyce, Sack and Wensing's Textbook of Veterinary Anatomy*. 5th ed. Missouri : Elsevier Inc., 2018. ISBN 9780323442640. p. 350–362
109. SHIELDS, R. et al. - Magnetic resonance imaging of sellar and juxtacellular abnormalities in the paediatric population: an imaging review. *Insights Imaging*. ISSN 18694101. 6:2 (2015) 241–260. doi: 10.1007/s13244-015-0401-5
110. YAO, Y. et al. - The brain clock portal system: SCN-OVLT. *bioRxiv - Neuroscience*. (2021) 1–23. doi: 10.1101/2021.01.24.427962
111. COMBES, A.; SAUNDERS, J. H. - Ultrasonographic examination of the feline adrenal glands: A review. *Revue Vétérinaire Clinique*. ISSN 22145672. 49:1 (2014) 1–12. doi: 10.1016/j.anicom.2013.12.002
112. NIEMEYER, C. S. et al. - Histopathological Analysis of Adrenal Glands after Simian Varicella Virus Infection. *Viruses*. ISSN 19994915. 13:7 (2021) 1–10. doi: 10.3390/v13071245
113. AHARON, M. A.; PRITTIE, J. E.; BURIKO, K. - A review of associated controversies surrounding glucocorticoid use in veterinary emergency and critical care. *J Vet Emerg Crit Care*. ISSN 14764431. 27:3 (2017) 267–277. doi: 10.1111/vec.12603

114. SCHATZ, S.; PALME, R. - Measurement of Faecal Cortisol Metabolites in Cats and Dogs: A Non-invasive Method for Evaluating Adrenocortical Function. *Vet Res Commun*. ISSN 01657380. 25:4 (2001) 271–287. doi: 10.1023/A:1010626608498
115. DEMPSEY, D. P.; GANN, D. S.; PHAIR, R. D. - A mechanistic model of ACTH-stimulated cortisol secretion. *Am J Physiol*. 246:4 Pt 2 (1984) R587–R596. doi: 10.1152/ajpregu.1984.246.4.R587
116. TIMMERMANS, S.; SOUFFRIAU, J.; LIBERT, C. - A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol*. ISSN 16643224. 10:1545 (2019) 1–17. doi: 10.3389/fimmu.2019.01545
117. GRAHAM, L. H.; BROWN, J. L. - Cortisol Metabolism in the Domestic Cat and Implications for Non-Invasive Monitoring of Adrenocortical Function in Endangered Felids. *Zoo Biology*. ISSN 07333188. 15:1 (1996) 71–82. doi: 10.1002/(sici)1098-2361(1996)15:1<71::aid-zoo7>3.0.co;2-9
118. BEISEL, W. R. et al. - Physiology of Urinary Cortisol Excretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 24 (1964) 887–893. doi: 10.1210/jcem-24-9-887
119. BENNETT, A.; HAYSSEN, V. - Measuring cortisol in hair and saliva from dogs: coat color and pigment differences. *Domest Anim Endocrinol*. ISSN 07397240. 39:3 (2010) 171–180. doi: 10.1016/j.domaniend.2010.04.003
120. ACCORSI, P. A. et al. - Cortisol determination in hair and faeces from domestic cats and dogs. *Gen Comp Endocrinol*. ISSN 10956840. 155:2 (2008) 398–402. doi: 10.1016/j.ygcen.2007.07.002
121. HIPÓLIDE, D. C. et al. - Paradoxical Sleep Deprivation and Sleep Recovery: Effects on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity, Energy Balance and Body Composition of Rats. *J Neuroendocrinol*. ISSN 09538194. 18:4 (2006) 231–238. doi: 10.1111/j.1365-2826.2006.01412.x
122. LOWE, A. D.; CAMPBELL, K. L.; GRAVES, T. - Glucocorticoids in the cat. *Vet Dermatol*. ISSN 09594493. 19:6 (2008) 340–347. doi: 10.1111/j.1365-3164.2008.00717.x
123. KLEIN, S. C.; PETERSON, M. E. - Canine hypoadrenocorticism: Part I. *Can Vet J*. 51:1 (2010) 63–69. PMID 20357943. Disponível em: <URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2797351/>>
124. FUNDER, J. W. - Mineralocorticoid Receptors: Distribution and Activation. *Heart Fail Rev*. 10:1 (2005) 15–22. doi: 10.1007/s10741-005-2344-2
125. BOYSEN, S. R. - Fluid and Electrolyte Therapy in Endocrine Disorders: Diabetes Mellitus and Hypoadrenocorticism. *Vet Clin Small Anim*. ISSN 01955616. 38:3 (2008) 699–717. doi: 10.1016/j.cvsm.2008.01.001
126. ADLER, J. A.; DROBATZ, K. J.; HESS, R. S. - Abnormalities of Serum Electrolyte Concentrations in Dogs with Hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med*. 21:6 (2007) 1168–1173. doi: 10.1892/06-270.1
127. GRIFFIN, S. - Feline Abdominal Ultrasonography: What's Normal? What's Abnormal? The adrenal glands. *J Feline Med Surg*. ISSN 15322750. 23:1 (2021) 33–49. doi: 10.1177/1098612X20979509
128. WENGER, M. et al. - Ultrasonographic evaluation of adrenal glands in dogs with primary hypoadrenocorticism or mimicking diseases. *Veterinary Record*. ISSN 00424900. 167:6 (2010) 207–210. doi: 10.1136/vr.c4235
129. ROBERTS, E.; DOBROMYLSKYJ, M. J. - Histopathological evaluation of the adrenal glands in a cat with primary hypoadrenocorticism and multiple endocrine disease. *J. Feline Med. Surg. Open Rep*. ISSN 20551169. 8:2 (2022) 1–5. doi: 10.1177/20551169221125207
130. FRIEDENBERG, S. G. et al. - Lymphocyte Subsets in the Adrenal Glands of Dogs With Primary Hypoadrenocorticism. *Vet Pathol*. ISSN 15442217. 55:1 (2018) 177–181. doi: 10.1177/0300985816684914
131. FRANK, C. B. et al. - Correlation of Inflammation with Adrenocortical Atrophy in Canine Adrenalitis. *J Comp Pathol*. ISSN 00219975. 149:2–3 (2013) 268–279. doi: 10.1016/j.jcpa.2012.11.242

132. OSBORNE, L. G. et al. - Semiquantitative acid–base analysis in dogs with typical hypoadrenocorticism. *J Vet Emerg Crit Care*. ISSN 14764431. 31:1 (2020) 99–105. doi: 10.1111/vec.13016
133. GERSHONY, L. C. et al. - Genetic characterization of Addison’s disease in Bearded Collies. *BMC Genomics*. ISSN 14712164. 21:1 (2020) 1–13. doi: 10.1186/s12864-020-07243-0
134. BOAG, A. M. et al. - A longitudinal study of autoantibodies against cytochrome P450 side-chain cleavage enzyme in dogs (*Canis lupus familiaris*) affected with hypoadrenocorticism (Addison’s disease). *Veterinary Immunology and Immunopathology*. ISSN 18732534. 202 (2018) 41–45. doi: 10.1016/j.vetimm.2018.05.013
135. BOAG, A. M.; CATCHPOLE, B. - A Review of the Genetics of Hypoadrenocorticism. *Topics in Companion Animal Med*. ISSN 19389736. 29:4 (2014) 96–101. doi: 10.1053/j.tcam.2015.01.001
136. SCHOFIELD, I. et al. - Hypoadrenocorticism in dogs under UK primary veterinary care: frequency, clinical approaches and risk factors. *Journal of Small Animal Practice*. ISSN 17485827. 62:5 (2020) 343–350. doi: 10.1111/jsap.13285
137. HWANG, S. et al. - Autoimmune polyendocrine syndrome with hypoadrenocorticism and diabetes mellitus in a dog: A rare case. *Vet Med Sci*. ISSN 20531095. 7:6 (2021) 2120–2123. doi: 10.1002/vms3.625
138. MALERBA, E.; MORINI, M.; FRACASSI, F. - Generalized vitiligo in a dog with primary hypoadrenocorticism. *Vet Dermatol*. ISSN 13653164. 26:5 (2015) 376–e86. doi: 10.1111/vde.12228
139. REAGAN, K. L.; REAGAN, B. A.; GILOR, C. - Machine learning algorithm as a diagnostic tool for hypoadrenocorticism in dogs. *Domestic Animal Endocrinology*. ISSN 07397240. 72 (2019) 1–9. doi: 10.1016/j.domaniend.2019.106396
140. HUPFELD, J. et al. - Effect of long-term management of hypoadrenocorticism on the quality of life of affected dogs and their owners. *Vet Rec*. ISSN 20427670. 191:10 (2022) 1–9. doi: 10.1002/vetr.1977
141. SUNDBURG, C. R. et al. - Gonadectomy effects on the risk of immune disorders in the dog: a retrospective study. *BMC Vet Res*. ISSN 17466148. 12:1 (2016) 1–10. doi: 10.1186/s12917-016-0911-5
142. TARDO, A. M. et al. - Feline plasma adrenocorticotrophic hormone: validation of a chemiluminescent assay and concentrations in cats with hypercortisolism, primary hypoadrenocorticism and other diseases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. ISSN 15322750. 23:2 (2021) 67–73. doi: 10.1177/1098612X20925686
143. PARRY, N. M. A. - Diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs. *Companion Animal*. 18:1 (2013) 42–46. doi: 10.1111/j.2044-3862.2012.00224.x
144. SICKEN, J.; NEIGER, R. - Addisonian crisis and severe acidosis in a cat: a case of feline hypoadrenocorticism. *J Feline Med Surg*. ISSN 1098612X. 15:10 (2013) 941–944. doi: 10.1177/1098612X13480983
145. SANTIFORT, K. M.; KOOISTRA, H. S.; MANDIGERS, P. J. - Neurological signs due to hypoadrenocorticism in two dogs. *Vet Rec Case Rep*. ISSN 20526121. 6:4 (2018) 1–4. doi: 10.1136/vetreccr-2018-000669
146. MITROPOULOU, A. et al. - Comparison of Hydrocortisone Continuous Rate Infusion and Prednisolone or Dexamethasone Administration for Treatment of Acute Hypoadrenocortical (Addisonian) Crisis in Dogs. *Front Vet Sci*. ISSN 22971769. 8 (2022) 1–10. doi: 10.3389/fvets.2021.818515
147. HOCK, C. E. - Atypical hypoadrenocorticism in a Birman cat. *Can Vet J*. 52:8 (2011) 893–896. PMID 22294798. Disponível em: <URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3135038/>>
148. WAKAYAMA, J. A. et al. - A retrospective study of dogs with atypical hypoadrenocorticism: a diagnostic cut-off or continuum? *J Small Anim Pract*. ISSN 17485827. 58:7 (2017) 365–371. doi: 10.1111/jsap.12649

149. THOMPSON, A. L.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C.; ANDERSON, J. D. - Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985–2005). *J Am Vet Med Assoc.* 230:8 (2007) 1190–1194. doi: 10.2460/javma.230.8.1190
150. BAUMSTARK, M. E. et al. - Evaluation of Aldosterone Concentrations in Dogs with Hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* ISSN 08916640. 28:1 (2014) 154–159. doi: 10.1111/jvim.12243
151. MURTAGH, K. et al. - Hypothalamic-anterior pituitary hormone deficiencies following traumatic brain injury in dogs. *Veterinary Record.* ISSN 00424900. 176:1 (2015) 1–6. doi: 10.1136/vr.102626
152. PLATT, S. R. et al. - Secondary Hypoadrenocorticism Associated With Craniocerebral Trauma in a Dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 35:2 (1999) 117–122. doi: 10.5326/15473317-35-2-117
153. GRECO, D. S. - Hypoadrenocorticism in Small Animals. *Clin Tech Small Anim Pract.* ISSN 10962867. 22:1 (2007) 32–35. doi: 10.1053/j.ctsap.2007.02.005
154. POLLEDO, L. et al. - Hypophysitis, Panhypopituitarism, and Hypothalamitis in a Scottish Terrier Dog. *J Vet Intern Med.* ISSN 19391676. 31:5 (2017) 1527–1532. doi: 10.1111/jvim.14790
155. RUDINSKY, A. J. et al. - Adrenal insufficiency secondary to lymphocytic panhypophysitis in a cat. *Aust Vet J.* ISSN 17510813. 93:9 (2015) 327–331. doi: 10.1111/avj.12354
156. RAJ, J. et al. - Canine isolated hypoaldosteronism. *Vet Rec Case Rep.* ISSN 20526121. 9:2 (2021) 1–4. doi: 10.1002/vrc2.29
157. JAVADI, S. et al. - Aldosterone-to-Renin and Cortisol-to-Adrenocorticotrophic Hormone Ratios in Healthy Dogs and Dogs with Primary Hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* ISSN 08916640. 20:3 (2006) 556–561. doi: 10.1111/j.1939-1676.2006.tb02896.x
158. MCGONIGLE, K. M. et al. - Mineralocorticoid Before Glucocorticoid Deficiency in a Dog with Primary Hypoadrenocorticism and Hypothyroidism. *J Am Anim Hosp Assoc.* ISSN 05872871. 49:1 (2013) 54–57. doi: 10.5326/JAAHA-MS-5820
159. KLEIN, S. C.; PETERSON, M. E. - Canine hypoadrenocorticism: Part II. *Can Vet J.* 51:2 (2010) 179–184. PMID 20436864. Disponível em: <URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2808283/>>
160. LOBETTI, R. et al. - Retrospective Study of Adrenal Gland Ultrasonography in Dogs with Normal and Abnormal ACTH Stimulation Test. *J Vet Clin Pract Pet Care.* 1 (2016) 1–6. doi: 10.17303/jvcpc.2016.101
161. BOYSEN, S. - Hypoadrenocorticism. Em DROBATZ, Kenneth J. et al. (Eds.) - *Textbook of Small Animal Emergency Medicine.* 1st ed. Hoboken : John Wiley & Sons, Inc., 2019. ISBN 9781119028994. p. 742–751
162. DAVIS, H. et al. - 2013 AAHA/AAFP Fluid Therapy Guidelines for Dogs and Cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* ISSN 05872871. 49:3 (2013) 149–159. doi: 10.5326/JAAHA-MS-5868
163. SETH, M. et al. - White Blood Cell Count and the Sodium to Potassium Ratio to Screen for Hypoadrenocorticism in Dogs. *J Vet Intern Med.* ISSN 08916640. 25:6 (2011) 1351–1356. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00830.x
164. BURTON, A. G.; HOPPER, K. - Hyponatremia in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care.* ISSN 14764431. 29:5 (2019) 461–471. doi: 10.1111/vec.12881
165. BORETTI, F. S. et al. - Evaluation of the Cortisol-to-ACTH Ratio in Dogs with Hypoadrenocorticism, Dogs with Diseases Mimicking Hypoadrenocorticism and in Healthy Dogs. *J Vet Intern Med.* ISSN 19391676. 29:5 (2015) 1335–1341. doi: 10.1111/jvim.13593
166. KELLY, D. - Reversible megaesophagus in a dog with isolated glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism. *Vet Rec Case Rep.* ISSN 20526121. 8:1 (2020) 1–4. doi: 10.1136/vetreccr-2019-001055
167. AGTHE, P. - Ultrasonography of the blood vessels and small organs of the abdomen: Part 1. *Companion Animal.* 17:5 (2012) 29–34. doi: 10.1111/j.2044-3862.2012.00190.x

168. LEE, N.; CHOI, J.; YOON, J. - Presumptive nontraumatic adrenal hemorrhage preceding hypoadrenocorticism in a dog. *J Vet Intern Med.* ISSN 19391676. 36:6 (2022) 2160–2164. doi: 10.1111/jvim.16531
169. LANEN, K. V.; SANDE, A. - Canine Hypoadrenocorticism: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Top Companion Anim Med.* ISSN 19389736. 29:4 (2014) 88–95. doi: 10.1053/j.tcam.2014.10.001
170. RIESEN, S. C.; LOMBARD, C. W. - ECG of the Month. Atrial fibrillation secondary to hypoadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc.* 229:12 (2006) 1890–1892. doi: 10.2460/javma.229.12.1890
171. TAG, T. L.; DAY, T. K. - Electrocardiographic assessment of hyperkalemia in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care.* ISSN 14793261. 18:1 (2008) 61–67. doi: 10.1111/j.1476-4431.2007.00268.x
172. SPINELLI, D. et al. - ECG of the Month. Hypoadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc.* 244:1 (2014) 45–47. doi: 10.2460/javma.244.1.45
173. PAIK, J. et al. - Cardiogenic Pulmonary Edema in a Dog Following Initiation of Therapy for Concurrent Hypoadrenocorticism and Hypothyroidism. *J Am Anim Hosp Assoc.* ISSN 15473317. 52:6 (2016) 378–384. doi: 10.5326/JAAHA-MS-6225
174. GOLD, A. J.; LANGLOIS, D. K.; REFSAL, K. R. - Evaluation of Basal Serum or Plasma Cortisol Concentrations for the Diagnosis of Hypoadrenocorticism in Dogs. *J Vet Intern Med.* ISSN 19391676. 30:6 (2016) 1798–1805. doi: 10.1111/jvim.14589
175. BALDO, F. et al. - Urinary cortisol-creatinine ratio in dogs with hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* ISSN 19391676. 36:2 (2022) 482–487. doi: 10.1111/jvim.16358
176. EMMERICH, I. U. - New drugs for small animals in 2020. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere - Heimtiere.* ISSN 25675842. 49:2 (2021) 129–133. doi: 10.1055/a-1428-7648
177. PRODUCTS, Dechra Veterinary - Cosacthen [BULA]. Dechra Veterinary Products, atual. 2020
178. DECLUE, A. E. et al. - Cortisol and aldosterone response to various doses of cosyntropin in healthy cats. *J Am Vet Med Assoc.* 238:2 (2011) 176–182. doi: 10.2460/javma.238.2.176
179. BOTSFORD, A. et al. - Low-dose ACTH stimulation testing in dogs suspected of hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* ISSN 19391676. 32:6 (2018) 1886–1890. doi: 10.1111/jvim.15256
180. PETERSON, M. E.; KINTZER, P. P.; KASS, P. H. - Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases (1979-1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 208:1 (1996) 85–91
181. RAMSEY, I. et al. - DEC European Zycortal® Symposium. Em WILLIAMS, G. (Ed.) - *Canine Addison's Disease* (2018) 1-41. Disponível em: <URL: <https://www.dechra.pt/Admin/Public/Download.aspx?file=Files%2FFiles%2FSupportMaterialDownloads%2Fpt%2FDEC-Zycortal.pdf>>
182. LENNON, E. M.; HUMMEL, J. B.; VADEN, S. L. - Urine sodium concentrations are predictive of hypoadrenocorticism in hyponatraemic dogs: a retrospective pilot study. *J Small Anim Pract.* ISSN 17485827. 59:4 (2017) 228–231. doi: 10.1111/jsap.12792
183. BORIN-CRIVELLENTI, S. et al. - Use of a combination of routine hematologic and biochemical test results in a logistic regression model as a diagnostic aid for the diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs. *Am J Vet Res.* 78:10 (2017) 1171–1181. doi: 10.2460/ajvr.78.10.1171
184. GIUDICE, E. et al. - Limited fluid volume resuscitation (LFVR) in severe shock unresponsive to initial fluid challenge: a pilot study in ten cats. *Vet Anaesth Analg.* ISSN 14672995. 45:6 (2018) 782–787. doi: 10.1016/j.vaa.2018.06.010
185. PÖPPL, A. G. et al. - Osmotic Demyelination Syndrome after Primary Hypoadrenocorticism Crisis Management. *Acta Scientiae Veterinariae.* ISSN 16799216. 49:Suppl 1 (2021) 1–9. doi: 10.22456/1679-9216.112935

186. MEEKING, S. - Treatment of Acute Adrenal Insufficiency. Clin Tech Small Anim Pract. ISSN 10962867. 22:1 (2007) 36–39. doi: 10.1053/j.ctsap.2007.02.006
187. SCHAER, M. - The Treatment of Acute Adrenocortical insufficiency in the Dog. J Vet Emerg Crit Care. ISSN 14764431. 11:1 (2001) 7–14. doi: 10.1111/j.1476-4431.2001.tb00058.x
188. OGRODNY, A. et al. - Effect of inhaled albuterol on whole blood potassium concentrations in dogs. J Vet Intern Med. ISSN 19391676. 36:6 (2022) 2002–2008. doi: 10.1111/jvim.16552
189. NARITA, T. et al. - The Interaction between Orally Administered Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Prednisolone in Healthy Dogs. J. Vet. Med. Sci. 69:4 (2007) 353–363. doi: 10.1292/jvms.69.353
190. SÆVIK, A. B. et al. - Potential Transcriptional Biomarkers to Guide Glucocorticoid Replacement in Autoimmune Addison's Disease. J Endocr Soc. ISSN 24721972. 5:3 (2021) 1–10. doi: 10.1210/jendso/bvaa202
191. PETERSON, M. E.; GRECO, D. S.; ORTH, D. N. - Primary Hypoadrenocorticism in Ten Cats. Journal of Veterinary Internal Medicine. 3:2 (1989) 55–58. doi: 10.1111/j.1939-1676.1989.tb03080.x
192. COH, Y. et al. - Retrospective Study of Desoxycorticosterone Pivalate (DOCP) in Hypoadrenocorticism Dog. J Vet Clin. 28:2 (2011) 244–248. Disponível em: <URL <https://www.researchgate.net/publication/288390962>>
193. PRODUCTS, Dechra Veterinary - Zycortal [BULA]. Dechra Veterinary Products, atual. 2016
194. WHITE, C. N. - Use of desoxycorticosterone pivalate (DOCP) in the treatment of canine hypoadrenocorticism. Companion Animal. ISSN 2053-0889. 23:2 (2018) 82–88. doi: 10.12968/coan.2018.23.2.82
195. BAUMSTARK, M. E. et al. - Use of Plasma Renin Activity to Monitor Mineralocorticoid Treatment in Dogs with Primary Hypoadrenocorticism: Desoxycorticosterone Versus Fludrocortisone. J Vet Intern Med. ISSN 19391676. 28:5 (2014) 1471–1478. doi: 10.1111/jvim.12426
196. VENCO, L. et al. - A Dog with Pseudo-Addison Disease Associated with *Trichuris vulpis* Infection. J Parasitol Res. ISSN 20900023. (2011) 1–3. doi: 10.1155/2011/682039
197. NIELSEN, L. et al. - Low ratios of sodium to potassium in the serum of 238 dogs. Veterinary Record. 162:14 (2008) 431–435. doi: 10.1136/vr.162.14.431
198. OBERBAUER, A. M. et al. - Genetic evaluation of Addison's disease in the Portuguese Water Dog. BMC Vet Res. ISSN 17466148. 2:15 (2006) 1–7. doi: 10.1186/1746-6148-2-15
199. FAMULA, T. R.; BELANGER, J. M.; OBERBAUER, A. M. - Heritability and complex segregation analysis of hypoadrenocorticism in the standard poodle. J Small Anim Pract. ISSN 00224510. 44:1 (2003) 8–12. doi: 10.1111/j.1748-5827.2003.tb00096.x