



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

CÍNTIA PERES CAMILO

HIPOADRENOCORTICISMO CANINO:
ESTUDO RETROSPECTIVO DE 32 CASOS NO PERÍODO DE
2011 A 2018

CÍNTIA PERES CAMILO

HIPOADRENOCORTICISMO CANINO:
ESTUDO RETROSPECTIVO DE 32 CASOS NO PERÍODO DE
2011 A 2018

Dissertação do Mestrado Profissional apresentado ao Departamento de Clínicas Veterinárias da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Mauro José Lahm Cardoso

Londrina
2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Camilo, Cínthia Peres.

Hipoadrenocorticismo canino : Estudo retrospectivo de 32 casos no período de 2011 a 2018 / Cínthia Peres Camilo. - Londrina, 2019.
116 f. : il.

Orientador: Mauro José Lahm Cardoso.

Dissertação (Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Clínicas Veterinárias, 2019.

Inclui bibliografia.

1. Hipoadrenocorticismo canino - Tese. I. José Lahm Cardoso, Mauro . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Clínicas Veterinárias. III. Título.

CÍNTHIA PERES CAMILO

HIPOADRENOCORTICISMO CANINO:
ESTUDO RETROSPECTIVO DE 32 CASOS NO PERÍODO DE 2011 A
2018

Dissertação do Mestrado Profissional apresentado ao Departamento de Clínicas Veterinárias da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Mauro José Lahm
Cardoso
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. Lucas Alécio Gomes
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. Fábio Nelson Gava
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Londrina, 10 de julho de 2019.

Dedico este trabalho aos meus pais, aos meus companheiros felinos, Monet e Monalisa, e à minha antiga companheira canina Mili, eterna em meus pensamentos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela minha vida e por me iluminar sempre por todo o meu caminho profissional e pessoal.

Ao meu orientador não só pela orientação neste trabalho, mas sobretudo por todos ensinamentos que me proporcionou, direta e indiretamente.

Aos professores da banca por aceitarem o convite, e por me proporcionarem seus ensinamentos e parte de seu tempo.

Aos meus pais e avós, por serem maravilhosos e sempre me darem forças em todos os momentos de minha vida.

Aos amigos e ao meu namorado, que sempre me deram suporte e troca de conhecimentos.

Gratidão a todos!

“A persistência é o caminho para o êxito.”

Charles Chaplin

CAMILO, Cínthia Peres; CARDOSO, Mauro José Lahm. **Hipoadrenocorticismo canino**: Estudo retrospectivo de 32 casos no período de 2011 a 2018. 2019. 116 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

RESUMO

O hipoadrenocorticismo primário é caracterizado pela secreção hormonal adrenocortical insuficiente de glicocorticoides e mineralocorticoides, e pode causar sinais inespecíficos e alterações laboratoriais como hiponatremia e hipercalemia, resultando em uma baixa relação entre esses dois eletrólitos. Trata-se de uma doença rara, porém subdiagnosticada. O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo retrospectivo, com dados obtidos dos prontuários de 32 cães com diagnóstico comprovado de hipoadrenocorticismo, previamente atendidos no Hospital Veterinário da Universidade de Londrina e na Clínica Veterinária Espaço Vida, entre os anos de 2011 a 2018. Foram analisados os parâmetros peso, sexo, condição reprodutiva, raça, idade, e os resultados de exames laboratoriais de cães com hipoadrenocorticismo confirmado. Foram avaliados os valores preditivos para a concentração sérica de cortisol basal de 0,8 µg/dL, 1 µg/dL e 2 µg/dL. Não se observou predisposição sexual ou racial, embora as raças mais acometidas foram Lhasa Apso e Poodle. Não houve correlação nem associação das categorias com o valor de cortisol pós ACTH, com exceção do cloro e da ALT. Concluiu-se o cortisol basal não deve ser utilizado como única ferramenta diagnóstica no hipoadrenocorticismo, entretanto, a concentração sérica de cortisol basal igual ou menor que 1 µg/dL teve alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da doença.

Palavras-chave: Hipoadrenocorticismo. Addison. Cães. Canina. Eletrólitos.

CAMILO, Cíntia Peres; CARDOSO, Mauro José Lahm. **Canine hypoadrenocorticism**: A retrospective study of 32 cases from 2011 to 2018. 2019. 116 p. Dissertation (Professional Master's Degree in Veterinary Clinics) - State University of Londrina, Londrina, 2018.

ABSTRACT

Primary hypoadrenocorticism is characterized by failure adrenocortical hormone secretion of glucocorticoids and mineralocorticoids, and may cause nonspecific signs and laboratory abnormalities such as hyponatremia and hyperkalemia, leading to a low ratio between these two electrolytes. It is a rare but underdiagnosed disease. The objective of this study was to conduct a retrospective analysis, with data obtained from medical records of 32 dogs with diagnosis of hypoadrenocorticism, previously attended at the Veterinary Teaching Hospital of the Londrina State University and at the Espaço Vida Veterinary Clinic, between 2011 and 2018. The parameters like weight, sex, reproductive status, breed, age, and the results of laboratorial examinations of dogs with confirmed hypoadrenocorticism were analyzed. The predictive value for baseline serum cortisol concentration of 0.8 µg / dL, 1 µg / dL and 2 µg / dL was evaluated. No sexual or racial predisposition was observed, although the most affected races were Lhasa Apso and Poodle. There was no difference between the categories with post-ACTH cortisol value, except chloride and ALT. It was concluded that baseline cortisol should not be used as a single hypoadrenocorticism diagnostic form, however, serum concentration of basal cortisol of less than 1 µg / dL had high sensitivity and specificity for the diagnosis of the disease.

Key words: Hypoadrenocorticism. Addison. Dogs. Canine. Electrolytes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Esquema da anatomia e funções da glândula adrenal.....	16
Figura 2 – Esquema da diminuição da aldosterona no organismo	20
Figura 3 – Organograma do teste de estimulação do ACTH	31
 ARTIGO B:	
Figura 1 – Cortisol basal, cortisol pós ACTH e relação Na:K em 32 cães com hipoadrenocorticismo	72

LISTA DE GRÁFICOS

ARTIGO B:

Gráfico 1 – Frequências das raças nos 32 cães com hipoadrenocorticismos de 2011 a 2018.....	67
Gráfico 2 – Frequência em relação ao sexo de 32 cães com hipoadrenocorticismos de 2011 a 2018	67
Gráfico 3 – Condição reprodutiva de 32 cães com hipoadrenocorticismos de 2011 a 2018.....	67
Gráfico 4 – Frequência das alterações na relação Na:K em 32 cães com hipoadrenocorticismos de 2011 a 2018	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Frequência em relação ao sexo nos cães com hipoadrenocorticismos em periódicos consultados de 2007 a 2019.....	21
Tabela 2 – Frequências das raças nos cães com hipoadrenocorticismos em periódicos consultados de 2007 a 2019	22
Tabela 3 – Relação das idades dos cães com hipoadrenocorticismos em periódicos consultados de 2007 a 2019	23
Tabela 4 – Frequência dos achados clínicos nos cães com hipoadrenocorticismos em periódicos consultados de 2007 a 2019.....	24
Tabela 5 – Frequência das alterações laboratoriais no hemograma em cães com hipoadrenocorticismos em periódicos consultados de 2007 a 2019	26
Tabela 6 – Frequência das alterações bioquímicas e na hemogasometria em cães com hipoadrenocorticismos em periódicos consultados de 2007 a 2019.....	28
Tabela 7 – Frequência das alterações laboratoriais na relação Na:K em cães com hipoadrenocorticismos em periódicos consultados de 2007 a 2019	29
Tabela 8 – Frequência das alterações de cortisol basal sérico em cães com hipoadrenocorticismos em periódicos consultados de 2007 a 2019.....	34

ARTIGO A:

Tabela 1 – Frequência das alterações bioquímicas e na hemogasometria em cães com hipoadrenocorticismos em periódicos consultados de 2007 a 2019.....	53
Tabela 2 – Frequência das alterações de cortisol basal sérico em cães com hipoadrenocorticismos em periódicos consultados de 2007 a 2019.....	55

ARTIGO B:

Tabela 1 – Alterações no hemograma em 32 cães com hipoadrenocorticismos de 2011 a 2018	68
Tabela 2 – Alterações bioquímicas em 32 cães com hipoadrenocorticismos de 2011 a 2018.....	69

Tabela 3 – Alterações gasométricas em 32 cães com hipoadrenocorticismos de 2011 a 2018	70
Tabela 4 – Frequência dos valores de cortisol basal e pós ACTH em 32 cães com hipoadrenocorticismos.....	72
Tabela 5 – Correlação de <i>Spearman</i> entre os parâmetros e cortisol pós ACTH em 32 cães com hipoadrenocorticismos.....	73
Tabela 6 – Ocorrência de hipocortisolemia em 32 cães de acordo com as categorias estudadas.....	74
Tabela 7 – Associação do cortisol pós ACTH com as categorias estudadas em 32 cães com hipoadrenocorticismos.....	75
Tabela 8 – Frequências absolutas, sensibilidade e especificidade de três valores de cortisol basal em 53 cães	77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
ALT	Alanina Aminotransferase
BID	Duas Vezes ao Dia
DOCP	Pivalato de desoxicorticosterona
EDTA	Anticoagulante Ácido Etilenodiaminotetraacético
HAC	Hiperadrenocorticismo
HHA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
IM	Intramuscular
IV	Intravenosa
K	Potássio
N:L	Neutrófilos absolutos:Linfócitos absolutos
Na	Sódio
Na:K	Sódio:Potássio
SID	Uma Vez ao Dia
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
SRD	Sem Raça Definida
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TSH	Hormônio Estimulante da Tireoide
UEL	Universidade Estadual de Londrina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1	HIPOADRENOCORTICISMO CANINO	16
2.1.1	Fisiologia.....	16
2.1.2	Etiologia.....	17
2.1.2.1	Hipoadrenocorticismismo primário	17
2.1.2.2	Hipoadrenocorticismismo secundário	18
2.1.2.3	Hipoadrenocorticismismo “atípico”	19
2.1.3	Patogenia.....	19
2.1.4	Epidemiologia.....	21
2.1.5	Sinais Clínicos	23
2.1.6	Diagnóstico	25
2.1.6.1	Alterações laboratoriais	25
2.1.6.2	Exames complementares	30
2.1.6.3	Diagnóstico definitivo	31
2.1.7	Tratamento	36
2.1.8	Prognóstico.....	40
	REFERÊNCIAS	41
3	OBJETIVOS	47
3.1	OBJETIVO GERAL.....	47
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	47
4	ARTIGO A – Hipoadrenocorticismismo canino: uma revisão bibliográfica	48
5	ARTIGO B – Hipoadrenocorticismismo canino: Estudo retrospectivo de 32 casos no período de 2011 a 2018	61
6	CONCLUSÕES	88

ANEXO A – DADOS DE CÃES COM HIPOADRENOCORTICISMO COLETADOS ENTRE 2011 E 2018 (I).....	89
ANEXO B – DADOS DE CÃES COM HIPOADRENOCORTICISMO COLETADOS ENTRE 2011 E 2018 (II).....	91
ANEXO C – COMPARAÇÃO DOS DADOS DA CLÍNICA PARTICULAR COM O HV-UEL.....	93
ANEXO D – VALORES DE REFERÊNCIA PARA CÃES.....	94
ANEXO E – NORMAS DA REVISTA VETERINÁRNÍ MEDICÍNA	95
ANEXO F – NORMAS DA REVISTA BMC VETERINARY RESEARCH.....	102

1 INTRODUÇÃO

1 O hipoadrenocorticismo primário ou síndrome de Addison é caracterizado pela
2 insuficiência da secreção hormonal adrenocortical de glicocorticoides e
3 mineralocorticoides (GRECO, 2007). A falta desses hormônios pode causar sinais
4 inespecíficos como desidratação, choque hipovolêmico, bradicardia, hipotensão,
5 êmese, diarreia, entre outras alterações clínicas e laboratoriais (GRECO, 2007;
6 KOENIG, 2013; VAN LANEN; SANDE, 2014; BORETTI et al., 2015).

7 Trata-se de uma doença hormonal considerada rara a incomum, atingindo 0,09
8 a 0,32% dos cães (HANSON et al., 2016). No entanto, o hipoadrenocorticismo é uma
9 doença imitadora, ou seja, com achados semelhantes à outras doenças, sinais
10 clínicos e achados laboratoriais inespecíficos, e por isso, esta doença passa
11 despercebida pelo clínico geral aumentando a morbidade e mortalidade dos pacientes
12 atendidos em consultas de emergência (SCOTT-MONCRIEFF, 2015; SANTIFORT et
13 al., 2019).

14 Apesar de ser de baixa ocorrência, o hipoadrenocorticismo é muitas vezes
15 subdiagnosticado nos cães, e deve ser considerado no diagnóstico diferencial na
16 prática da clínica médica veterinária (ADLER et al., 2007; GRECO, 2007; KLEIN;
17 PETERSON, 2010a; BORETTI et al., 2015; SCOTT-MONCRIEFF, 2015; REUSCH et
18 al., 2017), principalmente entre as doenças que cursam com baixa relação
19 Sódio:Potássio (Na:K), além de outras alterações laboratoriais como anemia,
20 hipoglicemia, azotemia, acidose, eosinofilia e linfocitose absolutas (SCOTT-
21 MONCRIEFF, 2015; SPENCE et al., 2018).

22 O objetivo deste trabalho é contribuir com um estudo de caráter retrospectivo
23 sobre o hipoadrenocorticismo canino no Brasil, uma vez que não foram encontrados
24 artigos científicos com número de casos expressivos semelhante à pesquisa aqui
25 descrita, apenas relatos clínicos isolados (EMANUELLI et al., 2007; ANJOS et al.,
26 2016), e este será o primeiro estudo retrospectivo com maior número de casos de
27 hipoadrenocorticismo em cães no Brasil.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 HIPOADRENOCORTICISMO CANINO

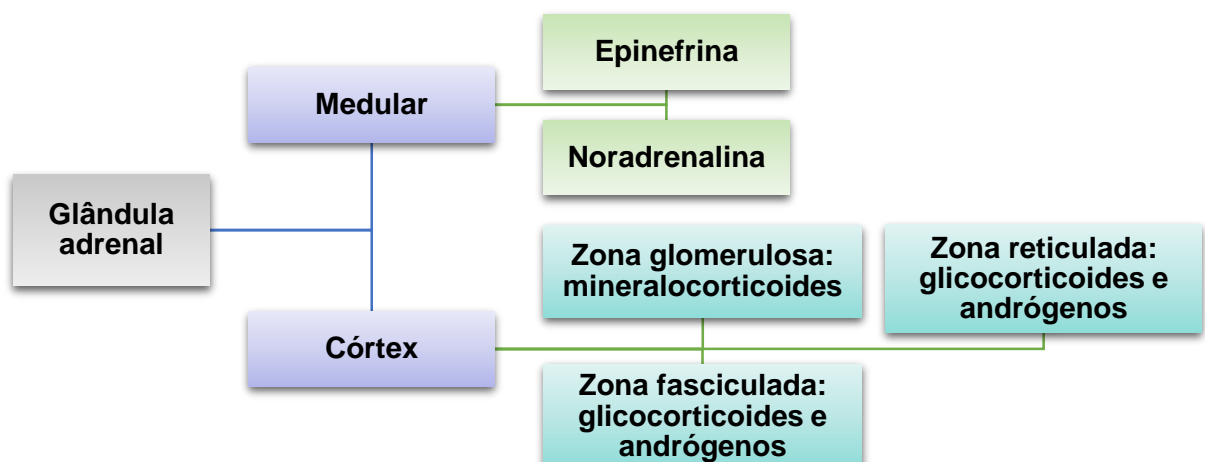
1 O hipoadrenocorticismismo é caracterizado pela secreção inadequada de
2 hormônios pela glândula adrenal (MASSEY et al., 2013; GOLD et al., 2016; VANMAL
3 et al., 2016) e causa deficiência de glicocorticoides e mineralocorticoides, ou somente
4 de glicocorticoides (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

2.1.1 Fisiologia

5 A glândula adrenal é dividida em medular, responsável pela produção de
6 epinefrina e noradrenalina, e córtex, que por sua vez é subdividida em zona
7 fasciculada, glomerulosa e reticulada, que compreendem 60%, 25% e 15% do córtex
8 respectivamente (VAN LANEN; SANDE, 2014). Os sinais clínicos aparecem somente
9 quando mais de 85% das adrenais estão comprometidas (GRECO, 2007; KLEIN;
10 PETERSON, 2010a; VAN LANEN; SANDE, 2014).

11 A zona glomerulosa é responsável pela produção de mineralocorticoides como
12 a aldosterona, enquanto que a zona fasciculada e a zona reticulada são responsáveis
13 pela produção de glicocorticoides como o cortisol (FRANK et al., 2013; SCOTT-
14 MONCRIEFF, 2015) e pela produção de andrógenos (SCOTT-MONCRIEFF, 2015),
15 como esquematizado na figura 1.

Figura 1 – Esquema da anatomia e funções da glândula adrenal.



Fonte: Adaptado de Van Lanen; Sande, 2014.

1 A produção do cortisol é estimulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
2 (HHA), através da liberação de hormônio liberador de corticotrofina pelo hipotálamo,
3 que estimula a hipófise e esta libera o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que age
4 no córtex da adrenal e esta por sua vez libera o cortisol (KLEIN; PETERSON, 2010a;
5 VAN LANEN; SANDE, 2014).

6 A produção de aldosterona acontece independente do eixo HHA, pois ocorre
7 por outra via, pelo sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), através da
8 estimulação da renina sobre o angiotensinogênio na conversão de angiotensina I, que
9 é convertida novamente em angiotensina II que age na adrenal promovendo a
10 produção de aldosterona (BAUMSTARK et al., 2014a; VAN LANEN; SANDE, 2014).

2.1.2 Etiologia

11 O hipoadrenocorticismo pode ser dividido etiologicamente em primário e
12 secundário (VAN LANEN; SANDE, 2014; MOONEY et al., 2015).

2.1.2.1 Hipoadrenocorticismo primário

13 O hipoadrenocorticismo primário tem a patogenia centrada na própria glândula
14 e ocorre quando há atrofia ou destruição do córtex adrenal, principalmente por
15 reações imunomediadas (HAVILAND et al., 2016; HANSON et al., 2016). Pode ser
16 causado também por doenças inflamatórias, infecções (BAUMSTARK et al.), lesões
17 progressivas, doenças granulomatosas, neoplasias, metástases (VAN LANEN;
18 SANDE, 2014), traumatismos (VAN LANEN; SANDE, 2014), coagulopatias (VAN
19 LANEN; SANDE, 2014; SCOTT-MONCRIEFF, 2015) e alterações genéticas (SHORT
20 et al., 2014; SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

21 A patogenia do hipoadrenocorticismo primário autoimune canino é complexa e
22 envolve a destruição imunomediada do córtex adrenal, devido a inflamação linfocítica-
23 plasmocitária, em que a maioria dos linfócitos são T CD4⁺ (FRIEDENBERG et al.,
24 2018). Entre as reações imunomediadas estão as síndromes poliglandulares
25 autoimunes (BAUMSTARK et al., 2014a; BOAG; CATCHPOLE, 2014; CARTWRIGHT
26 et al., 2016; VANMAL et al., 2016), e o hipoadrenocorticismo pode ocorrer
27 concomitantemente com o hipotireoidismo, por exemplo (CARTWRIGHT et al., 2016;
28 VANMAL et al., 2016).

1 A síndrome poliglandular autoimune ocorre em 40% dos pacientes humanos e
2 é caracterizada pela associação do hipoadrenocorticismo imunomediado com outras
3 doenças endócrinas autoimunes, como tireoidite e diabetes mellitus tipo 1 (GOUVEIA
4 et al., 2010), e a autoimunidade contra outros órgãos ocorre em 4 a 17% dos pacientes
5 humanos (SILVA et al., 2004). A autoimunidade pode ser definida como uma falha do
6 sistema imunológico que gera respostas imunes contra as células do próprio
7 organismo (SILVA et al., 2004; DAWOODJI et al., 2014).

8 Trata-se de uma doença genética multifatorial em humanos (GOUVEIA et al.,
9 2010), e nos cães há predisposição genética nas raças Poodle, Border Collie e Cão
10 da Água Português (CHASE et al., 2006). No estudo de Roth e Tyler (1999) detectou-
11 se outra doença endócrina além do hipoadrenocorticismo, como hipotireoidismo,
12 diabetes *mellitus*, hipoparatireoidismo e azoospermia, em 14,9% dos cães.

13 O hipoadrenocorticismo primário também pode ocorrer devido às causas
14 iatrogênicas, por exemplo pelo tratamento médico com trilostano ou mitotano nos cães
15 com hiperadrenocorticismo (HAC) (KOENIG, 2013), por necrose adrenocortical pelo
16 mitotano que pode se desenvolver dentro de dois a três meses (KING; MORTON,
17 2017) ou pelo tratamento cirúrgico, pela adrenalectomia (MEEKING, 2007). Ocorre a
18 deficiência de glicocorticoides e mineralocorticoides no hipoadrenocorticismo
19 primário, pois o córtex adrenal é responsável pela produção destes dois hormônios
20 (BAUMSTARK et al., 2014a).

2.1.2.2 Hipoadrenocorticismo secundário

21 O hipoadrenocorticismo secundário é mais raro e corresponde 2 a 4 % dos
22 casos de hipoadrenocorticismo (BOAG; CATCHPOLE, 2014), e ocorre quando há
23 lesão no hipotálamo ou na hipófise (KOENIG, 2013; VAN LANEN; SANDE, 2014), com
24 consequente diminuição de secreção do ACTH (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

25 Como só ocorre alteração no funcionamento do eixo hipotálamo-hipofisário,
26 não há deficiência de aldosterona, somente de glicocorticoides, e, portanto, não
27 haverá deficiência eletrolítica (KOENIG, 2013; VAN LANEN; SANDE, 2014; BUCKLEY
28 et al., 2017), pois a secreção de mineralocorticoides não é afetada, por ser regulada
29 pelo SRAA (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

30 Pode ocorrer também devido a neoplasias (VAN LANEN; SANDE, 2014),
31 traumatismos, ou por iatrogenia, pelo uso de glicocorticoides para o tratamento de

1 outras afecções (HANSON et al., 2016). A causa mais comum do
2 hipoadrenocorticismo secundário é o uso de glicocorticoides associado à sua retirada
3 gradativa incorreta, devido ao mecanismo de *feedback* negativo, pela atrofia do córtex
4 adrenal, mediante a inibição da secreção hipofisária do ACTH (KLEIN; PETERSON,
5 2010a).

2.1.2.3 Hipoadrenocorticismo “atípico”

6 Alguns autores acrescentam uma classificação etiológica, denominada
7 hipoadrenocorticismo “atípico”, quando a patogenia é centrada na glândula adrenal,
8 assim como no hipoadrenocorticismo primário, porém não há alteração eletrolítica,
9 pois no “atípico” ocorreria apenas deficiência de glicocorticoides (LENNON et al.,
10 2007; SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Contudo, essa terminação é questionável, pois a
11 a secreção de aldosterona permanece comprometida e em níveis baixos
12 (BAUMSTARK et al., 2014a; SHIEL; MOONEY, 2019) e foi demonstrado que o nível
13 de aldosterona não diferenciou em cães com e sem alteração eletrolítica
14 (WAKAYAMA et al., 2017; SHIEL; MOONEY, 2019). Além disso, outros fatores podem
15 alterar os valores dos eletrólitos, como por exemplo, a alimentação e a ingestão de
16 água (FARCAS, 2017; ROSENBERG, 2017).

2.1.3 Patogenia

17 A patogenia da doença envolve a deficiência hormonal de glicocorticoides,
18 como o cortisol, e no hipoadrenocorticismo primário também envolve os
19 mineralocorticoides, como a aldosterona (EMANUELLI et al., 2007; KLEIN;
20 PETERSON, 2010a).

21 O cortisol está envolvido na maioria dos metabolismos do organismo, como dos
22 carboidratos, proteínas e lipídeos, assim como na manutenção da volemia e da
23 pressão arterial, e sua deficiência produz vários efeitos no organismo, como
24 hipovolemia e hipoglicemia devido ao cortisol estimular a gliconeogênese, a
25 glicogenólise hepática e a lipólise (KLEIN; PETERSON, 2010a; VAN LANEN; SANDE,
26 2014).

27 Pela ausência de efeito anti-inflamatório intestinal e perda da integridade da
28 parede da mucosa intestinal, pode ocorrer anorexia, vômito, diarreia e perda de peso

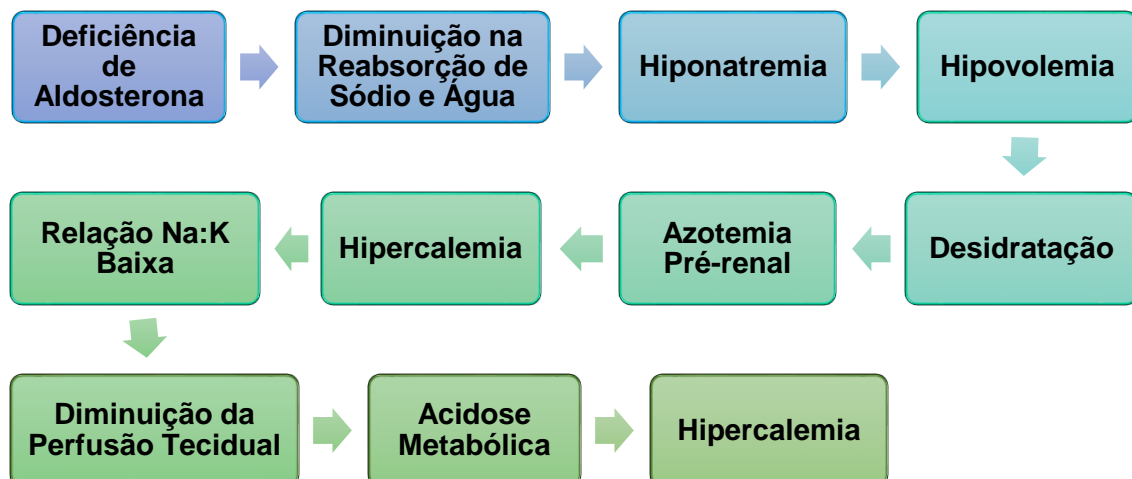
1 (KLEIN; PETERSON, 2010a; KOENIG, 2013; VAN LANEN; SANDE, 2014), sinais
 2 comumente agravados após ocorrerem situações de estresse (VAN LANEN; SANDE,
 3 2014), além de tremores e fraqueza muscular (KLEIN; PETERSON, 2010a; KOENIG,
 4 2013; SANTIFORT et al., 2019).

5 Há inabilidade de resposta à situação de estresse, por diminuição da
 6 sensibilidade vascular às catecolaminas, que também pode levar à bradicardia, tônus
 7 vascular diminuído e hipotensão (KLEIN; PETERSON, 2010a; VAN LANEN; SANDE,
 8 2014); e pode haver também anemia, pois o cortisol tem papel na estimulação da
 9 eritropoiese (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

10 A aldosterona (Figura 2) é responsável pela excreção renal do potássio (K) e
 11 pela reabsorção renal tubular distal de Sódio (Na), cloro e água, portanto, se ocorrer
 12 deficiência de aldosterona há diminuição dessa reabsorção, que promove
 13 hiponatremia, que leva à hipovolemia, e resulta em desidratação, hipotensão e
 14 azotemia pré-renal com poliúria e polidipsia compensatórias (BOYSEN, 2008; KLEIN;
 15 PETERSON, 2010a). Também ocorre decréscimo na excreção do K e
 16 conseqüentemente hipercalemia, que pode gerar uma baixa relação entre Na e K,
 17 além de alterações cardíacas, como arritmias e diminuição do débito cardíaco (ADLER
 18 et al., 2007; BOYSEN, 2008; KLEIN; PETERSON, 2010a).

19 A hipercalemia pode ser agravada pela diminuição da perfusão tecidual com
 20 conseqüente acidose metabólica, que pode contribuir com o aumento do nível sérico
 21 de K, ao promover o deslocamento deste íon do meio intracelular para o extracelular
 22 (ADLER et al., 2007; BOYSEN, 2008; KLEIN; PETERSON, 2010a).

Figura 2 – Esquema da diminuição da aldosterona no organismo.



Fonte: Adaptado de Adler et al., 2007; Boysen, 2008; Klein; Peterson, 2010a; Scott-Moncrieff, 2015.

2.1.4 Epidemiologia

O hipoadrenocorticismo é uma doença hormonal incomum (BOAG; CATCHPOLE, 2014; GUNN et al., 2016; HANSON et al., 2016), pois atinge 0,09 a 0,32% dos cães (HANSON et al., 2016). Há predileção sexual feminina de acordo com alguns estudos (ADLER et al., 2007; FRANK et al., 2013), em contraste com o estudo de Haviland et al. (2016) no qual não houve predisposição sexual, porém, todos os cães eram da raça Soft Coated Wheaten Terrier, e, portanto, não representaria adequadamente a população interracial de cães.

Quanto ao sexo, as fêmeas constituem 46% dos casos (HAVILAND et al., 2016) a 70% (GRECO, 2007), enquanto os machos representaram 30% (GRECO, 2007) a 54% dos casos (HAVILAND et al., 2016), sendo que a maioria dos cães de ambos os sexos eram castrados (GUNN et al., 2016; HAVILAND et al., 2016), conforme visto na tabela 1.

Tabela 1 – Frequência em relação ao sexo nos cães com hipoadrenocorticismo em periódicos consultados de 2007 a 2019.

Sexo / Condição Reprodutiva	Autores e Frequências relativas			
	Adler et al. (2007)	Greco (2007)	Gunn et al. (2016)	Haviland et al. (2016)
Fêmeas castradas	51%	...	47%	37%
Machos castrados	27%	...	24%	52%
Fêmeas inteiras	11%	...	13%	9%
Machos inteiros	11%	...	16%	2%
Fêmeas %	62%	70%	60%	46%
Machos %	38%	30%	40%	54%
Total de fêmeas	47	158	18	44
Total de machos	29	67	12	38
Total de cães	76	225	30	82

Fonte: Adaptado de Adler et al., 2007; Greco, 2007; Gunn et al., 2016; Haviland et al., 2016.

Dentre as raças predispostas estão Poodle, Cão da Água Português (HANSON et al., 2016; HAVILAND et al., 2016), Border Collie (HANSON et al., 2016), Rottweiler, Basset Hound, West Highlander White Terrier, Dogue Alemão, Labrador Retriever (HAVILAND et al., 2016), e Springer Spaniel Inglês (KOENIG, 2013).

Em estudos genéticos recentes foram determinados alguns genes semelhantes aos associados com o hipoadrenocorticismo autoimune humano, nas raças Border

1 Collie e West Highlander White Terrier (SHORT et al., 2014) e Poodle (SHORT et al.,
 2 2014; FRIEDENBERG et al., 2017), que apresenta a maior incidência da doença, de
 3 8% (FRIEDENBERG et al., 2017) a 10% (BOAG; CATCHPOLE, 2014;
 4 FRIEDENBERG et al., 2017). A incidência das raças está demonstrada na Tabela 2.

Tabela 2 – Frequências das raças nos cães com hipoadrenocorticismo em periódicos consultados de 2007 a 2019.

Raça	Autores e Frequências relativas	
	Zeugswetter; Schwendenwein (2014)	Gunn et al. (2016)
Cocker Spaniel	5%	20%
Jack Russel Terrier	5%	6,67%
Cavalier King Charles Spaniel	...	6,67%
West Highland White Terrier	...	6,67%
Pastor Alemão	5%	...
Border Collie	2,5%	3,33%
Poodle	2,5%	3,33%
Labrador retriever	...	3,33%
Samoieda	...	3,33%
Yorkshire Terrier	...	3,33%
Rottweiler	...	3,33%
Weimaraner	...	3,33%
Dachshund	...	3,33%
Springer Spaniel Inglês	...	3,33%
Rhodesian Ridgeback	...	3,33%
Bichon Frisé	...	3,33%
Skye Terrier	...	3,33%
Scottish Terrier	...	3,33%
Cairn Terrier	...	3,33%
Total de cães	38	30

Fonte: Adaptado de Zeugswetter; Schwendenwein, 2014; Gunn et al., 2016.

5 Os cães de raça definida são mais comumente afetados (MASSEY et al., 2013;
 6 SHORT et al., 2013; ZEUGSWETTER; SCHWENDENWEIN, 2014; GUNN et al., 2016;
 7 HANSON et al., 2016; HAVILAND et al., 2016; FRIEDENBERG et al., 2017) e podem
 8 representar de 58% (ZEUGSWETTER; SCHWENDENWEIN, 2014) a 86,7% dos cães
 9 (GUNN et al., 2016), enquanto os sem raça definida (SRD) constituem 13,3% (GUNN
 10 et al., 2016) a 42% dos casos (ZEUGSWETTER; SCHWENDENWEIN, 2014).

11 Quanto à idade (Tabela 3), o hipoadrenocorticismo tende a ocorrer em cães
 12 jovens adultos, por exemplo devido às causas imunomediadas (GRECO, 2007;
 13 HAVILAND et al., 2016), mas pode acometer cães de qualquer idade (ADLER et al.,
 14 2007), de 1 mês até 16 anos (KLEIN; PETERSON, 2010a). A média de idade pode
 15 variar de 3,2 anos (ADLER et al., 2007) a 5 anos (KLEIN; PETERSON, 2010a). No

1 estudo de Haviland et al. (2016) a idade média para as fêmeas foi de 3,2 anos,
2 comparada a 3,8 anos para os machos.

Tabela 3 – Relação das idades dos cães com hipoadrenocorticismo em periódicos consultados de 2007 a 2019.

Sexo / Condição reprodutiva	Autores e Frequências relativas		
	Adler et al. (2007)	Gunn et al. (2016)	Haviland et al. (2016)
Idade média	3,2 anos	4 anos	3,5 anos
Varição Geral	2 meses - 11,6 anos	3 meses - 9 anos	6 meses - 14,6 anos
Total de cães	76	30	82

Fonte: Adaptado de Adler et al., 2007; Gunn et al., 2016; Haviland et al., 2016.

2.1.5 Sinais Clínicos

3 Os sinais clínicos são inespecíficos (VAN LANEN; SANDE, 2014; BORETTI et
4 al., 2015) e podem ser agudos, quando o cão apresenta manifestação clínica grave,
5 como numa situação de emergência ou choque (GRECO, 2007; KLEIN; PETERSON,
6 2010a; HAVILAND et al., 2016). Os sinais crônicos incluem paresia (SANTIFORT et
7 al., 2019), fraqueza, anorexia, diarreia como melena ou hematoquezia, êmese,
8 emagrecimento e dor abdominal que ocorrem pela ausência de efeito anti-inflamatório
9 intestinal e perda da integridade da parede da mucosa intestinal pela deficiência de
10 cortisol (KLEIN; PETERSON, 2010a; KOENIG, 2013; VAN LANEN; SANDE, 2014).

11 Pode ocorrer poliúria e polidipsia compensatórias devido à azotemia pré-renal
12 e desidratação pela deficiência de aldosterona (ADLER et al., 2007; BOYSEN, 2008;
13 KLEIN; PETERSON, 2010a), letargia, depressão e hipotermia pela deficiência de
14 cortisol e consequente diminuição do metabolismo, tremores pela hipoglicemia ou
15 distúrbios eletrolíticos, e esses sinais são agravados em situações estressantes e
16 podem acarretar em choque (GRECO, 2007; KLEIN; PETERSON, 2010a; KOENIG,
17 2013; VAN LANEN; SANDE, 2014).

18 Também é relatada a queda de pelos, embora rara, (GRECO, 2007; KLEIN;
19 PETERSON, 2010a), além de outros sinais, como ataxia e crises epiléticas devido à
20 hipoglicemia sérica e à neuroglicopenia consequentemente (VAN LANEN; SANDE,
21 2014; SANTIFORT et al., 2019). As frequências dos achados clínicos nos cães com
22 hipoadrenocorticismo estão apresentadas na tabela 4.

Tabela 4 – Frequência dos achados clínicos nos cães com hipoadrenocorticismo em periódicos consultados de 2007 a 2019.

Achado clínico	Autores e Frequências relativas	
	Greco (2007)	Klein; Peterson (2010a)
Letargia	95%	85%
Anorexia	90%	88%-95%
Êmese	75%	68%
Fraqueza	75%	51%
Emagrecimento	50%	40%
Desidratação	45%	42%
Diarreia	40%	35%
Hipotermia	35%	15%
Tremores	27%	17%
Poliúria/Polidipsia	25%	17%
Pulso fraco	20%	22%
Bradycardia	18%	22%-25%
Melena	15%	17%
Choque/colapso	10%	24%-29%
Dor abdominal	8%	7%
Queda de pelos	5%	5%
Número total de cães	225	Ni
Período do estudo	1980 a 1996	Ni

Legenda: Ni= Não informado.

Fonte: Adaptado de Greco, 2007; Klein; Peterson, 2010a.

1 Os achados clínicos e do exame físico estão associados à gravidade da doença
 2 e podem variar de desidratação leve à grave, com tempo de preenchimento capilar
 3 prolongado e pulso fraco, pela diminuição da sensibilidade vascular às catecolaminas,
 4 caracterizando sinais de choque hipovolêmico (GRECO, 2007; KLEIN; PETERSON,
 5 2010a). Pode ocorrer bradicardia, hipotermia, pulso fraco, hipotensão, mucosas
 6 pálidas por hipotensão ou pela perda sanguínea gastrointestinal, caracterizando um
 7 paciente típico de atendimento emergencial (BOYSEN, 2008; KOENIG, 2013).

8 Os cães com hipoadrenocorticismo primário são mais prováveis de apresentar
 9 sinais de choque do que os cães com o secundário (GRECO, 2007; KLEIN;
 10 PETERSON, 2010a), pois no primário além da deficiência de glicocorticoides há falta
 11 de mineralocorticoides (GRECO, 2007; KLEIN; PETERSON, 2010a; VAN LANEN;

1 SANDE, 2014). A deficiência de ambos hormônios resulta em maior desidratação,
2 pela reabsorção renal de água estar comprometida, alterações eletrolíticas,
3 hipovolemia, diminuição do débito cardíaco e da perfusão tecidual (GRECO, 2007;
4 KLEIN; PETERSON, 2010a; VAN LANEN; SANDE, 2014), enquanto no secundário
5 não há distúrbios eletrolíticos devido à ausência da deficiência de mineralocorticoides
6 e consequente presença de aldosterona (VAN LANEN; SANDE, 2014; BUCKLEY et
7 al., 2017).

8 Por se tratar de sinais clínicos inespecíficos, o diagnóstico diferencial
9 compreende doença renal, parasitismo intestinal, síndrome do vômito bilioso, doença
10 inflamatória intestinal (GRECO, 2007; SCOTT-MONCRIEFF, 2015), hipotireoidismo
11 (SCOTT-MONCRIEFF, 2015; REUSCH et al., 2017), insulinoma e pancreatite, entre
12 outras doenças (BORETTI et al., 2015; SCOTT-MONCRIEFF, 2015). A presença de
13 bradicardia em um cão com sinais de choque pode estar relacionada com a
14 hipercalemia e suas alterações na condução cardíaca e também com o
15 hipoadrenocorticism, que deve ser incluído no diagnóstico diferencial (ADLER et al.,
16 2007; GRECO, 2007; KLEIN; PETERSON, 2010a; SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

2.1.6 Diagnóstico

17 O diagnóstico é realizado mediante a obtenção do histórico, sinais clínicos,
18 achados laboratoriais e exames de imagem, porém, é confirmado apenas com testes
19 hormonais (KLEIN; PETERSON, 2010b; SPENCE et al., 2018).

2.1.6.1 Alterações laboratoriais

20 No hemograma pode haver anemia pela diminuição na produção de eritrócitos,
21 devido à supressão da medula óssea pela deficiência de cortisol, além da perda de
22 hemácias por sangramento gastrointestinal (KLEIN; PETERSON, 2010a; SCOTT-
23 MONCRIEFF, 2015).

24 A anemia geralmente é leve e é classificada como arregenerativa, normocítica
25 e normocrômica (SPENCE et al., 2018), comum em doenças crônicas, embora nos
26 casos de sangramento intestinal ela possa ser regenerativa (SCOTT-MONCRIEFF,
27 2015). Caso o paciente apresente desidratação pode ocorrer hemoconcentração e a

1 anemia será diagnosticada somente após a reposição hídrica (BOYSEN, 2008;
2 SPENCE et al., 2018).

3 O leucograma geralmente apresenta a contagem total de leucócitos normal
4 (KLEIN; PETERSON, 2010a), e pode evidenciar linfocitose, pela deficiência de
5 glicocorticoides que são responsáveis por diminuir a contagem de linfócitos em cães,
6 e também pode ocorrer eosinofilia pela deficiência de cortisol, que regula a distribuição
7 de leucócitos periféricos liberados sob vários estressores físicos, emocionais e
8 químicos (SPENCE et al., 2018).

9 Há ausência de leucograma de estresse caracterizado por leucocitose,
10 neutrofilia, linfopenia, eosinopenia e monocitose (BOYSEN, 2008; VAN LANEN;
11 SANDE, 2014), devido à deficiência de glicocorticoides e ineficiência de resposta ao
12 estresse (BOYSEN, 2008; KOENIG, 2013; VAN LANEN; SANDE, 2014;
13 ZEUGSWETTER; SCHWENDENWEIN, 2014; SPENCE et al., 2018). A relação das
14 frequências das alterações dos hemogramas nos cães com hipoadrenocorticismo é
15 demonstrada na tabela 5.

Tabela 5 – Frequência das alterações laboratoriais no hemograma em cães com hipoadrenocorticismo em periódicos consultados de 2007 a 2019.

Alteração Laboratorial	Autores e Frequências relativas				
	Greco (2007)	Klein; Peterson (2010a)	Gunn et al. (2016)	Haviland et al. (2016)	Wakayama et al. (2017)
Anemia	25%	21-25%	25%	16%	28%
Hemoconcentração	7%	26%	...
Eosinofilia	13-20%	10-20%	3%	18%	21%
Linfocitose	10%	10-13%	25%	12%	33%
Neutrofilia	3%	26%
Linfopenia	7%	3%	5%
Neutropenia	6%	...
Total de cães	225	Ni	30	82	40

Legenda: Ni= Não informado.

Fonte: Adaptado de Greco, 2007; Klein; Peterson, 2010a; Gunn et al., 2016; Haviland et al., 2016; Wakayama et al., 2017.

16 Nos exames bioquímicos pode haver hipoglicemia devido às deficiências de
17 glicocorticoides, pois o cortisol estimula a gliconeogênese, a glicogenólise hepática,

1 lipólise e o armazenamento de glicogênio (KLEIN; PETERSON, 2010a; KOENIG,
2 2013; VAN LANEN; SANDE, 2014). Também pode ocorrer aumento de alanina
3 aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina devido à doença imunomediada,
4 hipotensão, má perfusão e hipóxia hepáticas (KLEIN; PETERSON, 2010a; VAN
5 LANEN; SANDE, 2014).

6 Azotemia pré-renal devido à má perfusão renal e às diminuições da taxa de
7 filtração glomerular (TFG), desidratação e hipovolemia, e o aumento da ureia também
8 pode ocorrer por sangramento gastrointestinal e alterações hepáticas (KLEIN;
9 PETERSON, 2010a; KOENIG, 2013).

10 Hipoalbuminemia devido à baixa síntese de albumina por diminuição da
11 ingestão de nutrientes e deficiência na absorção, hepatopatia (KLEIN; PETERSON,
12 2010a; SCOTT-MONCRIEFF, 2015) ou por perda via sangramento gastrintestinal
13 (KLEIN; PETERSON, 2010a). Hipocolesterolemia pela deficiência da absorção de
14 gordura, e pela baixa atividade da enzima colesterol sintase no hipoadrenocorticismo
15 secundário (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

16 Na hemogasometria pode haver acidose, devido a diminuição da perfusão
17 tecidual e função renal prejudicada, que causa o aumento de compostos ácidos no
18 sangue (KLEIN; PETERSON, 2010a; VAN LANEN; SANDE, 2014). Hipocloremia pela
19 deficiência de aldosterona com conseqüente diminuição da reabsorção renal tubular
20 distal de cloro e por perdas via renal e gastrintestinal (KLEIN; PETERSON, 2010a;
21 VAN LANEN; SANDE, 2014).

22 Pode haver hipercalcemia devido à excreção renal diminuída pela diminuição
23 da TFG, excesso de absorção via intestinal e óssea e hemoconcentração (VAN
24 LANEN; SANDE, 2014; SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Hiperfosfatemia devido a
25 desidratação e hipovolemia que acarretam em má perfusão renal, diminuição da TFG
26 e da excreção renal de fósforo (KLEIN; PETERSON, 2010a).

27 Entre os achados laboratoriais estão a hiponatremia e a hipercalemia, que
28 ocorrem pela deficiência da aldosterona, que leva à diminuição da reabsorção renal
29 tubular distal de Na e da excreção renal do K, o que gera uma relação Na:K abaixo do
30 valor de referência (ADLER et al., 2007; BOYSEN, 2008). Porém, alguns estudos
31 mostram que alguns cães não tem essa alteração eletrolítica (GRECO, 2007;
32 BORETTI et al., 2015; WAKAYAMA et al., 2017), como no estudo de Greco (2007) em
33 que 4% (9/225) dos cães não possuíam alteração da relação Na:K. A relação das

1 frequências das alterações bioquímicas e da hemogasometria está demonstrada na
2 tabela 6.

Tabela 6 – Frequência das alterações bioquímicas e na hemogasometria em cães com hipoadrenocorticismos em periódicos consultados de 2007 a 2019.

Alteração Laboratorial	Autores e Frequências relativas					
	Adler et al. (2007)	Greco (2007)	Klein; Peterson (2010a)	Gunn et al. (2016)	Haviland et al. (2016)	Wakayama et al. (2017)
Hiponatremia	82%	80%	86%	85%	63%	...
Hipercalemia	85%	95%	95%	59%	76%	...
Hipocloremia	68%	40%	40%	81%	35%	...
Hiperfosfatemia	...	85%	66-85%	55%	57%	...
Hipercalcemia	18%	30%	30%	16%	36%	...
Acidose	60%	40%	50%	50%
Creatinina elevada	...	85%	66-95%	59%	71%	...
Ureia elevada	66%	83%	10%
Hipoglicemia	10%	17%	22%	...	9%	35%
Hipoalbuminemia	17-39%	7%	26%	87%
Hipocolesterolemia	17,5%	22%	29%	76%
ALT elevada	...	30%	30-50%
Total de cães	76	225	Ni	27	78	40

Legenda: Ni= Não informado.

Fonte: Adaptado de Adler et al., 2007; Greco, 2007; Klein; Peterson, 2010a; Gunn et al., 2016; Haviland et al., 2016; Wakayama et al., 2017.

3 A relação Na:K normal varia de 27:1 a 40:1, e quanto mais baixa a relação,
4 mais alto o K e mais baixo o Na, aumenta-se a chance de hipoadrenocorticismos
5 (BOYSEN, 2008). Quando essa relação for menor que 27, o paciente tem maior
6 probabilidade de ter a doença, e quanto mais baixa for a relação, maior a sensibilidade
7 e especificidade para o diagnóstico do hipoadrenocorticismos (KOENIG, 2013).

8 Embora não exclua a necessidade da realização do teste de estimulação com
9 ACTH como diagnóstico definitivo, por exemplo, caso a relação Na:K seja menor que
10 24:1, o diagnóstico é fortemente sugestivo (ADLER et al., 2007). Portanto, é sempre
11 importante dosar eletrólitos e não se basear somente na função hepática, perfil renal
12 e hemograma (BOYSEN, 2008).

13 Entretanto, o nível sérico de K alto não significa necessariamente que seja
14 hipoadrenocorticismos, e entre os diagnósticos diferenciais estão outros distúrbios
15 gastrointestinais, obstrução urinária, insuficiência renal aguda, afecção parasitária

1 (ZEUGSWETTER; SCHWENDENWEIN, 2014; BORETTI et al., 2015; KOGIKA;
 2 MORAIS, 2017), doenças cardiovasculares e respiratórias (BORETTI et al., 2015). A
 3 hipercalcemia também pode ocorrer na pancreatite, torção gástrica, parvovirose
 4 (SCOTT-MONCRIEFF, 2015), ruptura de vesícula biliar, efusão crônica pleural ou
 5 abdominal, principalmente após várias drenagens, gravidez, diabetes *mellitus* e por
 6 perda crônica de sangue (KOGIKA; MORAIS, 2017).

7 No estudo de Adler et al. (2007) evidenciou-se que cães com uma relação Na:K
 8 menor ou igual a 24, a probabilidade do diagnóstico ser confirmado por meio do teste
 9 de ACTH é alta, com 100% de especificidade e 79% sensibilidade. Em contraste, no
 10 estudo de Boretti et al. (2015) detectou-se uma sensibilidade de apenas 56% e
 11 especificidade de 99% para a mesma relação Na:K (Tabela 7).

Tabela 7 – Frequência das alterações laboratoriais na relação Na:K em cães com hipoadrenocorticismo em periódicos consultados de 2007 a 2019.

Relação Na:K	Autores e Frequências relativas			
	Adler et al. (2007)	Haviland et al. (2016)	Boretti et al. (2015)	Zeugswetter; Schwendenwein (2014)
Média	22,9	21,6	23,6	18
Variação	13,7 a 33,1	13 a 39	13,3 a 34,6	13 a 45
≤30	Sensibilidade: 100% Especificidade: 84%	96%
<28	Sensibilidade: 96% Especificidade: 97%
<27	78% Sensibilidade: 93% Especificidade: 89%	85%
≤24	Sensibilidade: 79% Especificidade: 100%	68%	Sensibilidade: 56% Especificidade: 99%	...
≤22	Sensibilidade: 92% Especificidade: 91%
Total de cães	76	79	23	38

Fonte: Adaptado de Adler et al., 2007; Zeugswetter; Schwendenwein, 2014; Boretti et al., 2015; Haviland et al., 2016.

12 Os cães com relação Na:K abaixo de 27 são mais propensos a ter ureia e
 13 creatinina elevadas, assim como hiperfosfatemia, hipercalcemia e diminuição do PH
 14 venoso que leva à acidose metabólica (ADLER et al., 2007), pois a deficiência da
 15 aldosterona causa hiponatremia que leva à hipovolemia, que resulta em desidratação,
 16 hipotensão, má perfusão tecidual e azotemia pré-renal (ADLER et al., 2007; BOYSEN,

1 2008; KLEIN; PETERSON, 2010a), com diminuição da TFG e da excreção renal de
2 compostos ácidos, fósforo, cálcio, e potássio, respectivamente (KLEIN; PETERSON,
3 2010a; KOENIG, 2013; VAN LANEN; SANDE, 2014).

4 Na urinálise pode haver maior diluição da urina, com densidade menor que
5 1.030, devido à concentração urinária estar diminuída pela maior excreção renal de
6 sódio e conseqüentemente pela menor reabsorção de água (KOENIG 2013; VAN
7 LANEN; SANDE, 2014; SPENCE et al., 2018).

8 As alterações laboratoriais do hipoadrenocorticismo podem ser semelhantes às
9 de outras afecções, como por exemplo na insuficiência renal, em que podem ocorrer
10 anemia, azotemia, hipercalcemia e baixa densidade da urina (SCOTT-MONCRIEFF,
11 2015). Portanto, como o hipoadrenocorticismo pode mimetizar outras doenças, é
12 importante que ele seja incluído no diagnóstico diferencial (SCOTT-MONCRIEFF,
13 2015; SPENCE et al., 2018).

2.1.6.2 Exames complementares

14 Nos exames de imagem, pode-se realizar radiografia torácica e visualizar
15 microcardia, devido à hipovolemia e conseqüente desidratação (GRECO, 2007;
16 KOENIG, 2013; VAN LANEN; SANDE, 2014). Também é relatada microhepatia
17 (EMANUELLI et al., 2007; KLEIN; PETERSON, 2010a) e megaesôfago, que é um
18 achado controverso (KOENIG, 2013; ZEUGSWETTER; SCHWENDENWEIN, 2014),
19 pois há poucos relatos (GRECO, 2007; VAN LANEN; SANDE, 2014).

20 Na ultrassonografia abdominal, as glândulas adrenais estão diminuídas, com
21 média da espessura da adrenal esquerda menor que 3,2 mm (WAKAYAMA et al.,
22 2017; SPENCE et al., 2018), e Wakayama et al. (2017) relataram uma variação de 1,1
23 a 5,1 mm. As glândulas adrenais também podem não ser visualizadas, e a presença
24 de adrenais em tamanho normal no exame não é suficiente para excluir a doença do
25 diagnóstico (ADLER et al., 2007; GRECO, 2007; KOENIG, 2013; VAN LANEN;
26 SANDE, 2014; WAKAYAMA et al., 2017; SPENCE et al., 2018), pois o ultrassom tem
27 baixa sensibilidade para o hipoadrenocorticismo, e é mais indicado para excluir os
28 outros diagnósticos diferenciais (SPENCE et al., 2018), como por exemplo, linfoma
29 bilateral nas glândulas adrenais, caso o tamanho das glândulas seja normal no
30 ultrassom ou houver pouca resposta ao tratamento médico (BUCKLEY et al., 2017).

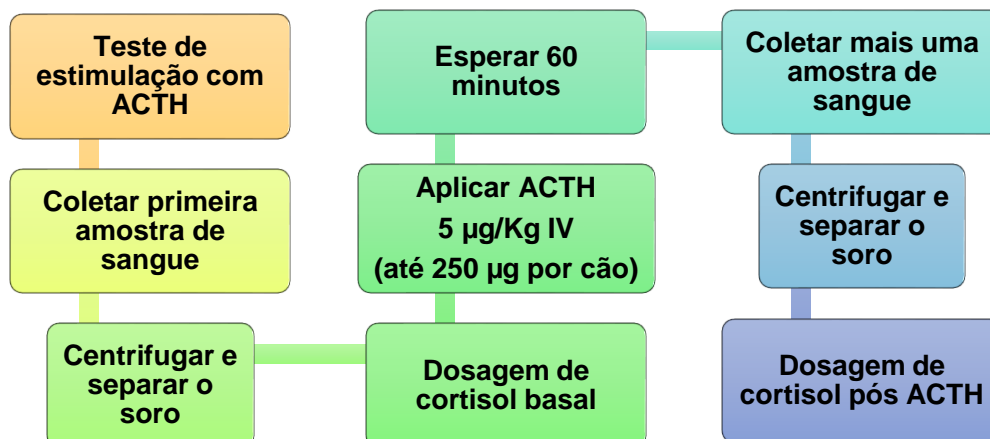
1 No eletrocardiograma pode ocorrer ausência de onda P, por exemplo, devido à
 2 hipercalemia que leva à bradicardia (KOENIG, 2013), por diminuição da condução e
 3 excitabilidade miocárdicas, além do aumento do período refratário do miocárdio
 4 (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Podem ocorrer também outras alterações como
 5 bradiarritmias, assistolia e fibrilação ventricular, pela presença de acidose metabólica
 6 e hiponatremia concomitantes (KLEIN; PETERSON, 2010a; SCOTT-MONCRIEFF,
 7 2015), e caso o valor do K exceda 10 mmol/L pode ocorrer parada cardiorrespiratória
 8 (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

2.1.6.3 Diagnóstico Definitivo

9 O diagnóstico definitivo é feito por meio do teste de estimulação com ACTH
 10 (WAKAYAMA et al., 2017) e consiste na aplicação de ACTH para verificar a reserva
 11 de cortisol mediante a estimulação de sua produção pelo organismo (KLEIN;
 12 PETERSON, 2010b; GOLD et al., 2016; JOHNSON et al., 2017), pois no
 13 hipoadrenocorticismo mesmo aplicando ACTH, não haverá aumento significativo da
 14 produção de cortisol (GRECO, 2007).

15 Para realizar o teste de estimulação com ACTH (Figura 3), deve-se coletar a
 16 primeira amostra de soro para realizar a dosagem de cortisol basal, e aplicar o ACTH
 17 na dose de 5 µg/Kg, via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM), ou até 250 µg por cão
 18 (GRECO, 2007; KLEIN; PETERSON, 2010b). Após uma hora da aplicação de ACTH
 19 coleta-se novamente mais uma amostra para dosagem de cortisol pós ACTH
 20 (GRECO, 2007; KLEIN; PETERSON, 2010b).

Figura 3 – Organograma do teste de estimulação do ACTH.



Fonte: Adaptado de Greco, 2007; Klein; Peterson, 2010b.

1 Entretanto, estudos demonstraram que pode ser utilizada uma dose menor, de
2 1 µg/Kg de ACTH via IV, diminuindo o custo do exame, porém apenas para cães com
3 HAC e em tratamento com trilostano ou mitotano (ALDRIDGE et al., 2016; MARTINS;
4 JERICÓ, 2017). Também foi realizado um estudo recente com a dose de 1 µg/Kg de
5 ACTH via IV, em cães com hipoadrenocorticismos, e os resultados foram equivalentes
6 com o uso da dose padrão de 5 µg/Kg, o que poderia reduzir o custo do teste
7 diagnóstico (BOTSFORD et al., 2018).

8 Preconiza-se a administração de ACTH sintético por via IV, pois foi
9 demonstrado que na administração IM sua absorção é diminuída em cães com
10 desidratação severa, que é possível ocorrer na crise addisoniana, e pode ocasionar
11 em alteração dos resultados e interpretação errônea do teste diagnóstico (KLEIN;
12 PETERSON, 2010b). Por outro lado, foi realizado um estudo prospectivo com cães
13 saudáveis e com HAC tratados com trilostano, e não foi encontrada diferença
14 significativa nos resultados quando realizada injeção perivascular de ACTH, porém
15 não foi feito teste em cães com suspeita de hipoadrenocorticismos (JOHNSON et al.,
16 2017).

17 Foi demonstrado que a formulação de depósito de ACTH também pode ser
18 utilizada para o diagnóstico de hipoadrenocorticismos, pois a amostra pode ser
19 igualmente obtida uma hora após a aplicação IM, porém para casos suspeitos de HAC
20 deve ser três horas após sua aplicação (SIEBER-RUCKSTUHL et al., 2015).

21 No HAC iatrogênico, o cortisol basal e pós ACTH não aumentam, pois, cães
22 que estão recebendo corticoide mimetizam a resposta de um paciente com
23 hipoadrenocorticismos, sendo necessário tentar interromper o tratamento
24 gradativamente para repetir a dosagem, o que nem sempre é possível pois há risco
25 de crise addisoniana para o paciente (HAVILAND et al., 2016).

26 A mensuração de cortisol sérico pode ser realizada por meio de dois métodos
27 laboratoriais, o imunoensaio de quimioluminescência e o radioimunoensaio (KLEIN;
28 PETERSON, 2010b; VAN LANEN; SANDE, 2014). O método mais utilizado para
29 mensuração do cortisol sérico foi a quimioluminescência nos estudos com uma
30 amostragem maior (ADLER et al., 2007; BAUMSTARK et al., 2014b; BOVENS et al.,
31 2014; LATHAN et al., 2014; BORETTI et al., 2015; GUNN et al., 2016; JOHNSON et
32 al., 2017; WAKAYAMA et al., 2017), e em contraste, o radioimunoensaio foi mais
33 utilizado nos relatos de caso com um indivíduo (EMANUELLI et al., 2007;
34 CARTWRIGHT et al., 2016).

1 Russell et al. (2007) alertaram que pode haver uma diferença significativa para
2 concentrações menores que 100 nmol/L, equivalente a 3,63 µg/dL, o que levaria à
3 discrepâncias nos valores menores no método de quimioluminescência, porém todos
4 os estudos mais recentes utilizaram este método, sem relatar tais discrepâncias
5 (BAUMSTARK et al., 2014b; BOVENS et al., 2014; LATHAN et al., 2014; BORETTI et
6 al., 2015; GUNN et al., 2016; JOHNSON et al., 2017; WAKAYAMA et al., 2017).

7 Além disso, em um estudo recente foi necessário alterar a mensuração do
8 cortisol de radioimunoensaio para quimioluminescência, devido à falta de reagentes,
9 e foi feita uma comparação entre múltiplas amostras de soros sanguíneos e observou-
10 se alta correlação entre os dois métodos (GOLD et al., 2016). Entretanto, apesar do
11 radioimunoensaio ser um método rápido e significativamente sensível e específico,
12 ele apresenta algumas desvantagens, como a menor vida útil dos reagentes, riscos
13 ao operador e eliminação de resíduos radioativos, ao contrário da
14 quimioluminescência (RUSSELL et al., 2007).

15 O diagnóstico de hipoadrenocorticismo é confirmado se o valor do cortisol pós
16 ACTH for menor que 2 µg/dL (BOYSEN, 2008; KLEIN; PETERSON, 2010b). Quando
17 não há condições financeiras para o teste de estimulação com ACTH, alguns autores
18 sugerem que se pode excluir o diagnóstico através da dosagem do cortisol basal, pois
19 se o valor for maior que 2 µg/dL, a sensibilidade é de 100% aproximadamente para o
20 cão não apresentar a doença (LENNON et al., 2007; BOVENS et al., 2014). Porém, o
21 contrário não é válido, pois não há estudos suficientes para comprovar a hipótese de
22 que o diagnóstico possa ser realizado somente com a mensuração de cortisol basal
23 (LENNON et al., 2007; BOVENS et al., 2014; VAN LANEN; SANDE, 2014; BORETTI
24 et al., 2015). Portanto, se o valor do cortisol basal for menor que 2 µg/dL, deve-se
25 efetuar o teste de estimulação com ACTH para confirmar o diagnóstico (BOVENS et
26 al., 2014, VAN LANEN; SANDE, 2014; BORETTI et al., 2015; GOLD et al., 2016).

27 A concentração sérica de cortisol basal menor que 2 µg/dL apresenta
28 sensibilidade de 100% (LENNON et al., 2007; BOVENS et al., 2014; VAN LANEN;
29 SANDE, 2014; BORETTI et al., 2015), porém com baixas especificades, e portanto, a
30 concentração sérica basal de cortisol apresenta baixo valor preditivo positivo para a
31 doença e não deve ser usada isoladamente para o diagnóstico definitivo (LENNON et
32 al., 2007; BOVENS et al., 2014; VAN LANEN; SANDE, 2014; BORETTI et al., 2015).

33 Entretanto, um estudo observou que a concentração sérica de cortisol basal de
34 0,8 µg/dL caracterizaria um melhor valor preditivo para o hipoadrenocorticismo

1 (Tabela 8) (GOLD et al., 2016), e requer-se mais estudos, com maior número de cães
 2 com hipoadrenocorticismo, para avaliação mais minuciosa do valor preditivo do
 3 cortisol basal (LENNON et al., 2007; VAN LANEN; SANDE, 2014; BORETTI et al.,
 4 2015).

Tabela 8 – Frequência das alterações de cortisol basal sérico em cães com hipoadrenocorticismo em periódicos consultados de 2007 a 2019.

Alteração Laboratorial	Autores e Frequências relativas			
	Lennon et al. (2007)	Bovens et al. (2014)	Boretti et al. (2015)	Gold et al. (2016)
Cortisol basal	≤ 2 µg/dL	≤ 2 µg/dL	≤ 2 µg/dL	≤ 2 µg/dL
Sensibilidade	100%	100%	100%	94%
Especificidade	78,2%	63,3%	20%	67%
Cortisol basal	≤ 1 µg/dL	≤ 1 µg/dL	...	≤ 0,8 µg/dL
Sensibilidade	100%	85,7%	...	96,9%
Especificidade	98%	91,8%	...	95,7%
Total de cães com doenças não adrenais	110	450	79	351
Total de cães com hipoadrenocorticismo	13	14	23	163

Fonte: Adaptado de Lennon et al., 2007; Bovens et al., 2014; Boretti et al., 2015; Gold et al., 2016.

5 O cortisol também pode ser mensurado em amostras das unhas de cães, por
 6 meio de uma extração específica juntamente ao ensaio imunoenzimático, sendo que
 7 as amostras são armazenadas a -20°C até a extração e é um procedimento menos
 8 invasivo (MACK; FOKIDIS, 2017). Portanto, o valor obtido não seria influenciado pelo
 9 estresse da coleta, porém, ainda pode haver o estresse ambiental, entre outros
 10 fatores, e são necessários mais estudos com amostragens maiores (MACK; FOKIDIS,
 11 2017).

12 Também há possibilidade de mensuração do cortisol na saliva, porém há
 13 diversos fatores individuais e externos que podem influenciar no valor do cortisol
 14 salivar, e pode ser necessária mais de uma coleta (COBB et al., 2016). Porém, sugere-
 15 se cautela quanto a este exame e ele não deve ser usado isoladamente (COBB et al.,
 16 2016).

17 O teste de estimulação com ACTH não diferencia o hipoadrenocorticismo
 18 primário do secundário, e para essa diferenciação faz-se a mensuração sérica da
 19 concentração de ACTH endógeno (GRECO, 2007; BOYSEN, 2008; BORETTI et al.,

1 2015; SHIEL; MOONEY, 2019). Porém, trata-se de um exame de alto custo e limitado
2 pela instabilidade hormonal do ACTH endógeno (BORETTI et al., 2015).

3 Para a mensuração do ACTH endógeno é necessária uma amostra de plasma,
4 coletada em um frasco com o anticoagulante ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA),
5 previamente refrigerado e rapidamente processado (GRECO, 2007; BORETTI et al.,
6 2015). A amostra deve ser mantida refrigerada à 4°C para ser enviada ao laboratório,
7 e os valores normais correspondem de 20 a 80 pg/ml ou 4,4 a 8,8 pmol/L (GRECO,
8 2007).

9 O valor de ACTH endógeno está aumentado no hipoadrenocorticismos primário,
10 pois há deficiência de glicocorticoides que são responsáveis por inibir a produção de
11 ACTH pela hipófise através do mecanismo de *feedback* negativo (SCOTT-
12 MONCRIEFF, 2015), e no caso do hipoadrenocorticismos secundário o valor está
13 diminuído à normal, pois há lesão no hipotálamo ou na hipófise (KOENIG, 2013; VAN
14 LANEN; SANDE, 2014), com conseqüente diminuição de secreção do ACTH (SCOTT-
15 MONCRIEFF, 2015).

16 Pode ser realizado o cálculo da relação entre os valores do cortisol basal e do
17 ACTH endógeno como triagem para o diagnóstico de hipoadrenocorticismos primário
18 (BORETTI et al., 2015; SPENCE et al., 2018), e caso esse resultado seja maior que
19 0,01 pode-se excluir o diagnóstico, com 100% de sensibilidade e 99% de
20 especificidade (BORETTI et al., 2015).

21 A vantagem desse teste é a necessidade de apenas uma amostra sérica de
22 plasma para sua realização (BORETTI et al., 2015). Porém, há desvantagens como o
23 alto custo (SPENCE et al., 2018), além de haver uma pequena possibilidade de erros
24 diagnósticos, e não ser validado para diagnosticar o hipoadrenocorticismos secundário
25 (BORETTI et al., 2015).

26 O diagnóstico do hipoadrenocorticismos primário pode ser confirmado se o
27 ACTH endógeno for maior que 50 pmol/L, com 96% de sensibilidade e 100% de
28 especificidade, e a relação Na:K menor ou igual a 22 apresentou 92% de sensibilidade
29 e 91% de especificidade (ZEUGSWETTER; SCHWENDENWEIN, 2014). A relação do
30 número absoluto de neutrófilos com o número de linfócitos totais (N:L) igual ou menor
31 que 2,3, em conjunto com a relação Na:K menor ou igual a 22, apresentaram
32 concomitantemente especificidade de 100% para o diagnóstico (ZEUGSWETTER;
33 SCHWENDENWEIN, 2014).

1 A relação Na:K não deve ser usada isoladamente para o diagnóstico
2 (ZEUGSWETTER; SCHWENDENWEIN, 2014), pois as relações Na:K e N:L
3 analisadas em conjunto correspondem à uma melhor triagem do que analisadas
4 separadamente, pois essas alterações concomitantemente somente são observadas
5 em cães com hipoadrenocorticismo (ZEUGSWETTER; SCHWENDENWEIN, 2014;
6 MIDENCE et al., 2015). Entretanto, apenas 68% dos cães com hipoadrenocorticismo
7 apresentaram relação Na:K menor ou igual a 22 e relação N:L menor ou igual a 2,3
8 (ZEUGSWETTER; SCHWENDENWEIN, 2014).

9 Um estudo recente, com uma pequena amostra de cães, sugere que pode ser
10 mensurada a concentração sérica de sódio na urina em cães hiponatrêmicos para
11 descartar o diagnóstico de hipoadrenocorticismo, caso ela seja menor que 30 mmol/L,
12 apesar do contrário não confirmar o diagnóstico (LENNON et al., 2017). Contudo ainda
13 são necessários estudos prospectivos e com maior amostragem, além da efetiva
14 validação do exame (LENNON et al., 2017).

15 Também pode ser realizada a mensuração sérica de aldosterona, porém trata-
16 se de um exame de alto custo, e é indicado nos casos de doença “atípica” e, portanto,
17 não é frequentemente utilizado (SPENCE et al., 2018).

18 Sugere-se ainda a mensuração da concentração sérica do hormônio
19 estimulante da tireoide (TSH), pois o hipotireoidismo pode ocorrer concomitantemente
20 com o hipoadrenocorticismo nas síndromes poliglandulares autoimunes (REUSCH et
21 al., 2017). Entretanto, ocorre um aumento de TSH antes do início do tratamento para
22 o hipoadrenocorticismo, o que pode levar a um diagnóstico errôneo de hipotireoidismo
23 primário, contudo, geralmente após duas semanas de tratamento com glicocorticoides
24 esta concentração sérica é normalizada (REUSCH et al., 2017).

2.1.7 Tratamento

25 No tratamento da crise aguda procura-se estabilizar o paciente por meio da
26 correção dos distúrbios hidroeletrólíticos, o que envolve a realização de fluidoterapia
27 com solução fisiológica (MEEKING, 2007; BOYSEN, 2008; VAN LANEN; SANDE,
28 2014; GUNN et al., 2016), pois não possui K e contém maior concentração de Na
29 (SCOTT-MONCRIEFF, 2015), e também promove a correção da acidose metabólica
30 (BOVENS et al., 2014; GUNN et al., 2016) e da hipercalemia (BOYSEN, 2008;
31 KOENIG, 2013; SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

1 Após a correção da desidratação pode ser necessário efetuar transfusão
2 sanguínea, de acordo com o grau de anemia do paciente (SCOTT-MONCRIEFF,
3 2015). Em caso de hipoglicemia deve ser feita a reposição de glicose a 50% na dose
4 de 0,5 a 1 ml/Kg IV (MEEKING, 2007; BOYSEN, 2008; KOENIG, 2013), de forma
5 diluída e lenta (BOYSEN, 2008; SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

6 A correção da hipercalemia pode ser realizada apenas com fluidoterapia, que
7 leva ao aumento da excreção do K por aumentar a TFG, ou conjuntamente com
8 suplementação de glicose diluída na fluidoterapia, pois a glicose ajuda a promover a
9 entrada do K nas células (BOYSEN, 2008; KOENIG, 2013; SCOTT-MONCRIEFF,
10 2015) mediante o aumento da secreção de insulina endógena (SCOTT-MONCRIEFF,
11 2015). Para acelerar a correção da hipercalemia, pode-se ainda usar insulina regular
12 na dose de 0,2 unidades por Kg IV (BOYSEN, 2008; KOENIG, 2013), porém essa
13 administração deve ser realizada com cautela e monitoramento adequado da glicemia,
14 devido a predisposição à hipoglicemia nos cães com hipoadrenocorticismismo (SCOTT-
15 MONCRIEFF, 2015).

16 Para correção da bradicardia e em casos graves de arritmias, pode-se usar
17 gluconato de cálcio a 10% na dose de 0,5 a 1 ml/Kg IV administrado lentamente
18 (MEEKING, 2007; BOYSEN, 2008), pois antagoniza os efeitos cardíacos do aumento
19 de K (SCOTT-MONCRIEFF, 2015; LATHAN; THOMPSON, 2018), porém não corrige
20 necessariamente a causa, que é a hipercalemia (MEEKING, 2007; BOYSEN, 2008),
21 sendo que é indicada a monitoração com eletrocardiografia (SCOTT-MONCRIEFF,
22 2015).

23 A suplementação de glicocorticoides auxilia na melhora da integridade
24 vascular, gastrointestinal, manutenção da pressão arterial, da glicemia e da volemia
25 (SCOTT-MONCRIEFF, 2015; KLEIN; PETERSON, 2010b). Deve ser realizada
26 corticoterapia na crise addisoniana apenas com dexametasona na dose de 0,1 mg/Kg
27 (SCOTT-MONCRIEFF, 2015) a 4 mg/Kg IV uma vez (SID) ou duas vezes ao dia (BID)
28 (BOYSEN, 2008; KLEIN; PETERSON, 2010b), pois não causa interferência no
29 resultado do teste de estimulação com ACTH (KLEIN; PETERSON, 2010b; SCOTT-
30 MONCRIEFF, 2015).

31 Os glicocorticoides podem alterar os resultados do teste de estimulação com
32 ACTH, em qualquer formulação, até mesmo a tópica, e deve-se evitar o uso de
33 hidrocortisona, prednisona e prednisolona (KLEIN; PETERSON, 2010b). O período de
34 pausa dos medicamentos com glicocorticoides para a coleta do exame depende da

1 duração do tratamento, e caso seja realizada apenas uma dose de prednisona ou
2 prednisolona é necessário esperar pelo menos 48 horas para coletar a amostra de
3 sangue (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

4 Entretanto, caso já tenha sido realizado o teste e decorridas pelo menos duas
5 horas de fluidoterapia prévia, pode-se usar hidrocortisona como infusão contínua, na
6 dose de 0,5 a 0,625 mg/Kg/hora, que colabora com a correção da hipercalemia em
7 até 24 horas (GUNN et al., 2016), ou na dose de 5 mg/Kg, IV a cada 6 horas (KLEIN;
8 PETERSON, 2010b).

9 A hidrocortisona tem como vantagem tratar-se de uma medicação injetável com
10 ação glicocorticoide e mineralocorticoide (KLEIN; PETERSON, 2010b). Entretanto, na
11 crise addisoniana não é necessária a suplementação de mineralocorticóides, pois a
12 correção dos distúrbios hidroeletrólíticos é realizada mediante a fluidoterapia (SCOTT-
13 MONCRIEFF, 2015).

14 O tratamento crônico é baseado na reposição de glicocorticoides e
15 mineralocorticoides (VAN LANEN; SANDE, 2014). A reposição de glicocorticoides
16 pode ser feita com prednisona na dose de 0,2 mg por Kg SID e, em algumas situações,
17 é necessária para o resto da vida do cão, e, em outras, pode-se retirá-la
18 gradativamente (VAN LANEN; SANDE, 2014; SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

19 Porém, a prednisona deve ser usada em situações de estresse, como banhos
20 e viagens, e sua dose pode ser aumentada de duas a dez vezes (SCOTT-
21 MONCRIEFF, 2015) para evitar uma possível crise addisoniana (VAN LANEN;
22 SANDE, 2014; SCOTT-MONCRIEFF, 2015). É importante salientar que se recomenda
23 que a administração de prednisona ou prednisolona deve ser efetuada somente
24 depois da realização do teste de estimulação com ACTH (SCOTT-MONCRIEFF,
25 2015).

26 A reposição de mineralocorticoides pode ser realizada com fludrocortisona na
27 dose de 0,01 a 0,02 mg por Kg BID (BAUMSTARK et al., 2014b; VAN LANEN; SANDE,
28 2014), inicialmente administrada em conjunto com a prednisona e posteriormente
29 reduz-se à uma mínima dose de prednisona necessária para controlar os sinais
30 clínicos da doença e diminuição dos efeitos colaterais do uso de glicocorticoides (VAN
31 LANEN; SANDE, 2014; SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Entretanto, apenas 50% dos
32 cães necessitam de terapia com prednisona concomitantemente, pois a
33 fludrocortisona apresenta efeito mineralocorticoide e glicocorticoide (VAN LANEN;
34 SANDE, 2014; SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

1 Outra medicação é o pivalato de desoxicorticosterona (DOCP), na dose de 2
2 mg/Kg, que apresenta efeito mineralocorticoide e glicocorticoide e é uma opção
3 melhor de tratamento pois tem menor ação glicocorticoide (BAUMSTARK et al.,
4 2014b; LATHAN; THOMPSON, 2018; WHITE, 2018), portanto, tem menos efeitos
5 colaterais e pode ser realizada aplicação IM a cada 25 ou 30 dias (BOYSEN, 2008;
6 LATHAN; THOMPSON, 2018; WHITE, 2018). Sua frequência pode ser estendida pois
7 foi comprovado em um estudo recente que a duração do seu efeito é maior que 30
8 dias, visto que a relação Na:K se manteve normal por tempo maior (JAFFEY et al.,
9 2017), porém não é encontrada no Brasil (BOYSEN, 2008; WHITE, 2018).

10 Um estudo recente observou que a dose inicial de DOCP pode ser menor, de
11 1,5 mg/kg, e ser capaz de controlar os sinais clínicos e manter a relação Na:K normal
12 na maioria dos cães, porém aqueles com idade menor ou igual a três anos precisaram
13 de uma dose maior que 1,5 mg/kg, e por isso são necessários mais estudos sobre
14 essa dosagem em cães mais jovens (SIEBER-RUCKSTUHL et al., 2019).

15 Para a monitoração dos pacientes em tratamento, deve-se realizar dosagem
16 de eletrólitos inicialmente uma vez por semana, até a normalização da relação Na:K
17 e estabilização clínica do cão, e depois deve ser monitorado mensalmente ou a cada
18 três meses no primeiro ano de tratamento, e posteriormente a cada quatro ou seis
19 meses (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Não se deve fazer novamente o teste de
20 estimulação com ACTH, pois o resultado será alterado devido ao tratamento realizado
21 (BAUMSTARK et al., 2014b).

22 Portanto, deve-se monitorar o paciente que está em reposição de
23 glicocorticoides por meio do controle do ganho de peso (BAUMSTARK et al., 2014b;
24 VAN LANEN; SANDE, 2014), e da realização de exames laboratoriais, além dos
25 eletrólitos, como glicemia, triglicérides e colesterol em jejum, e urinálise para
26 diagnosticar diabetes e averiguar a presença de hiperlipidemia, duas possíveis
27 complicações da administração contínua de glicocorticoides (BAUMSTARK et al.,
28 2014b; SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

29 Também é necessário salientar ao proprietário os sinais clínicos de
30 descompensação e orientá-lo a evitar situações de estresse, e caso isso não seja
31 possível, deve ser realizada terapia adequada com glicocorticoides (SCOTT-
32 MONCRIEFF, 2015).

33 Entre as causas de resposta insatisfatória ao tratamento estão doenças
34 endócrinas concomitantes, como o hipotireoidismo, neoplasias, necrose adrenal,

1 destruição granulomatosa ou doenças fúngicas, doses inadequadas de
2 glicocorticoides ou mineralocorticoides (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

2.1.8 Prognóstico

3 O prognóstico na crise aguda e na afecção crônica é bom quando o tratamento
4 médico correto é efetuado rapidamente, com reposição adequada da volemia e
5 suplementação hormonal (KLEIN; PETERSON, 2010b), com exceção de quando a
6 doença é causada por neoplasias, doenças metastáticas ou granulomatosas, pois
7 nestes casos o prognóstico é de reservado a mau (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

8 A qualidade de vida e a longevidade são normais caso o tratamento seja
9 realizado adequadamente, visto que o principal elemento para o sucesso da terapia é
10 o comprometimento do proprietário, pois a maioria dos cães geralmente vão à óbito
11 por outras doenças, não relacionadas ao hipoadrenocorticismo (SCOTT-
12 MONCRIEFF, 2015).

13 Quanto à sobrevida, no estudo de Havigland et al. (2016) o tempo médio foi de
14 5,4 anos nos cães com hipoadrenocorticismo, porém foi menor, de 4,2 anos, em cães
15 com relação Na:K normal no momento do diagnóstico, assim como nos cães que
16 desenvolveram nefropatia com perda de proteínas.

REFERÊNCIAS

ADLER, J. A.; KENNETH, J. D.; HESS, R. S. Abnormalities of Serum Electrolyte Concentrations in Dogs with Hypoadrenocorticism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, USA, v. 21, n. 5, p. 1168–1173, jun 2007.

ALDRIDGE, C.; BEHREND, E.N.; KEMPPAINEN, R.J.; LEE–FOWLER, T.M.; MARTIN, L.G.; WARD, C.R.; BRUYETTE, D.; PANNU, J.; GAILLARD, P.; LEE, H.P. Comparison of 2 Doses for ACTH Stimulation Testing in Dogs Suspected of or Treated for Hyperadrenocorticism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, USA, v. 30, n. 5, p. 1637–1641, jun 2016.

ANJOS, D. S.; BABO-TERRA, V. J.; PALUMBO, M. I. P. Hipoadrenocorticism primário em um cão. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, Umuarama–Brasil, v. 19, n. 2, p. 107-111, abr–jun 2016.

BAUMSTARK, M. E.; SIEBER–RUCKSTUHL, N. S.; MULLER, C.; WENGER, M.; BORETTI, F. S.; REUSCH, C. E. Evaluation of Aldosterone Concentrations in Dogs with Hypoadrenocorticism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Switzerland, v. 28, n. 1, p. 154–159, jan–fev 2014a.

BAUMSTARK, M. E.; NUSSBERGER, J.; BORETTI, F. S.; BAUMSTARK, M. W.; RIOND, B.; REUSCH, C. E.; SIEBER–RUCKSTUHL, N. S. Use of Plasma Renin Activity to Monitor Mineralocorticoid Treatment in Dogs with Primary Hypoadrenocorticism: Desoxycorticosterone Versus Fludrocortisone. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, USA, v. 28, n. 5, p. 1471–1478, sep–oct 2014b.

BOAG, A. M.; CATCHPOLE, B. A Review of the Genetics of Hypoadrenocorticism. **Topics in Companion Animal Medicine**, Scotland, v. 29, n. 4, p. 96–101, dec 2014.

BORETTI, F. S.; MEYER, F.; BURKHARDT, W. A.; RIOND, B.; HOFFMANN–LEHMANN, R.; REUSCH, C. E.; SIEBER–RUCKSTUHL, N. S. Evaluation of the Cortisol–to–ACTH Ratio in Dogs with Hypoadrenocorticism, Dogs with Diseases Mimicking Hypoadrenocorticism and in Healthy Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Switzerland, v. 29, n. 5, p. 1335–1341, sep–oct 2015.

BOTSFORD, A.; BEHREND, E.N.; KEMPPAINEN, R.J.; GAILLARD, P.R.; OPRANDY, F.; LEE, H.P. Low–dose ACTH stimulation testing in dogs suspected of hypoadrenocorticism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, USA, v. 32, n. 6, p. 1886–1890, nov 2018.

BOVENS, C.; TENNANT, K.; REEVE, J.; MURPHY, K. F. Basal Serum Cortisol Concentration as a Screening Test for Hypoadrenocorticism in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, UK, v. 28, n. 5, p. 1541–1545, jul 2014.

BOYSEN, S. R. Fluid and eletrolyte therapy in endocrine disorders: Diabetes mellitus and hipoadrenocorticism. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, Canada, v. 38, n. 3, p. 699–717, may 2008.

BUCKLEY, M.E.; CHAPMAN, P.S.; WALSH, A. Glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism secondary to intravascular lymphoma in the adrenal glands of a dog. **Australian Veterinary Journal**, Australia, v. 95, n. 3, p. 64–67, mar 2017.

CARTWRIGHT, J.A.; STONE, J.; RICK, M.; DUNNING, M.D. Polyglandular endocrinopathy type II (Schmidt ' s syndrome) in a Dobermann pinscher. **Journal of Small Animal Practice**, USA, v. 57, n. 9, p. 491–494, sep 2016.

CHASE, K.; SARGAN, D.; MILLER, K.; OSTRANDER, E. A.; LARK, K. G. Understanding the genetics of autoimmune disease: two loci that regulate late onset Addison's disease in Portuguese Water Dogs. **International Journal Immunogenetics**, EUA, v. 33, n. 3, p. 179–184, jun 2006.

COBB, M.L.; ISKANDARANI, K.; CHINCHILLI, V.M.; DRESCHER, N.A. A systematic review and meta-analysis of salivary cortisol measurement in domestic canines. **Domestic Animal Endocrinology**, USA, v. 57 p. 31–42, apr 2016.

DAWOODJI, A.; CHEN, J.; SHEPHERD, D.; DALIN, F.; TARLTON, A.; ALIMOHAMMADI, M.; MARTINEZ, M. P.; MEYER, G.; MITCHELL, A. L.; GAN, G. E.; BRATLAND, E.; BENSING, S.; HUSEBYE, E. S.; PEARCE, S. H.; BADENHOOP, K.; KÄMPE, O.; CERUNDOLO, V. High Frequency of Cytolytic 21-Hydroxylase Specific CD8+ T Cells in Autoimmune Addison's Disease Patients. **Journal of Immunology**, EUA, v.193, n. 5, p. 2118–2212, nov 2014.

EMANUELLI, M.P.; LOPES, S.T.A.; SCHMIDT, C.; MACIEL, R.M.; GODOY, C.L.B. Hipoadrenocorticism primário em um cão. **Ciência Rural**, Santa Maria-Brasil, v.37, n.5, p.1484–1487, set-out, 2007.

FARCAS, A. Nutritional uses of fiber. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C.; COTE, E. **Textbook of Veterinary Internal Medicine Expert Consult**, 8. ed., Louis, Missouri, USA: Elsevier Saunders, 2017; v. 2, cap. 190, p. 1997–2005.

FRANK, C. B.; VALENTIN, S. Y.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C. R.; MILLER, M. A. Correlation of Inflammation with Adrenocortical Atrophy in Canine Adrenitis. **Journal of Comparative Pathology**, USA, v. 149, n. 2–3, p. 268–279, aug–oct 2013.

FRIEDENBERG, S.G.; LUNN, K.F.; MEURS, K.M. Evaluation of the genetic basis of primary hypoadrenocorticism in Standard Poodles using SNP array genotyping and wholegenome sequencing. **Mamm Genome**, USA, v. 28, n. 1–2, p. 56–65, feb 2017.

FRIEDENBERG, S.G.; BROWN, D.L.; MEURS, K.M.; LAW, J.M.H. Lymphocyte Subsets in the Adrenal Glands of Dogs With Primary Hypoadrenocorticism. **Veterinary Pathology**, USA, v. 55, n. 1, p. 177–181, jan 2018.

GOLD, A. J.; LANGLOIS, D. K.; REFSAL, K. R. Evaluation of Basal Serum or Plasma Cortisol Concentrations for the Diagnosis of Hypoadrenocorticism in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, USA, v. 30, n. 6, p. 1798–1805, aug 2016.

GOUVEIA, S.; RIBEIRO, C.; GOMES, L.; CARVALHEIRO, M. Síndrome poliglandular auto-imune tipo 2: caracterização clínico-laboratorial e recomendações de

abordagem. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Portugal**, v. 5, n. 2, p. 69–82, ago 2010.

GRECO, D. S. Hypoadrenocorticism in small animals. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, USA, v. 22, n. 1, p. 32–35, feb 2007.

GUNN, E.; SHIEL, R.E.; MOONEY, C.T. Hydrocortisone in the management of acute hypoadrenocorticism in dogs: a retrospective series of 30 cases. **Journal of Small Animal Practice**, USA, v. 57, n. 5, p.227–233, apr 2016.

HANSON, J. M.; TEBGVALL, K.; BONETT, B. N. Naturally Occurring Adrenocortical Insufficiency – An Epidemiological Study Based on a Swedish–Insured Dog Population. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Canada, v. 30, n. 1, p. 76–84, nov 2016.

HAVILAND, R. L.; TOAFF–ROSENSTEIN, R. L.; REEVES, M. P.; LITTMAN, M. P. Clinical features of hypoadrenocorticism in soft–coated wheaten terrier dogs: 82 cases (1979–2013). **Canadian Veterinary Journal**, Canada, v. 57, n. 4, p. 387–394, apr 2016.

JAFFEY, J.A.; NURRE, P.; CANNON, A.B.; DECLUE, A.E. Desoxycorticosterone pivalate duration of action and individualized dosing intervals in dogs with primary hypoadrenocorticism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, USA, v. 31, n. 6, p. 1649–1657, nov 2017.

JOHNSON, C.M.; KASS, P.H.; COHEN, T.A.; FELDMAN, E.C. Effect of intravenous or perivascular injection of synthetic adrenocorticotrophic hormone on stimulation test results in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, USA, v. 31, n. 3, p. 730–733, may 2017.

KING, J.B.; MORTON, J.M. Incidence and risk factors for hypoadrenocorticism in dogs treated with trilostane. **The Veterinary Journal**, USA, v. 230, p. 24–29, dec 2017.

KLEIN, S.C.; PETERSON, M.E. Canine Hypoadrenocorticism: Part I. **Canadian Veterinary Journal**, Canada, v. 51, n.1, p. 63–69, feb 2010a.

KLEIN, S.C.; PETERSON, M.E. Canine Hypoadrenocorticism: Part II. **Canadian Veterinary Journal**, Canada, v. 51, n.2, p. 179–184, feb 2010b.

KOENIG, A. Endocrine Emergencies in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, USA, v. 43, n. 4, p. 881–886, jul 2013.

KOGIKA, M.M.; MORAIS, H.A. A Quick Reference on Hyperkalemia. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, USA, v. 47, n. 2, p. 229–234, mar 2017.

LATHAN, P.; SCOTT–MONCRIEFF, J. C.; WILLS, R. W. Use of the Cortisol–to–ACTH Ratio for Diagnosis of Primary Hypoadrenocorticism in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Mississippi, v. 28, n. 5, p. 1546–1550, sep–oct 2014.

LATHAN, P.; THOMPSON, A.L. Management of hypoadrenocorticism (Addison's disease) in dogs. **Veterinary Medicine: Research and Reports**, USA, v. 9, p. 1–10, jul 2018.

LENNON, E.M.; BOYLE, T.E.; HUTCHINS, R.G.; FRIEDENTHAL, A.; CORREA, M.T.; BISSETT, S.A.; MOSES, L.S.; PAPICH, M.G.; BIRKENHEUER, A.J. Use of basal serum or plasma cortisol concentrations to rule out a diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs: 123 cases (2000–2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, USA, v. 231, n. 3, p. 413–416, aug 2007.

LENNON, E.M.; HUMMEL, J.B.; VADEN, S.L. Urine sodium concentrations are predictive of hypoadrenocorticism in hyponatraemic dogs: a retrospective pilot study. **Journal of Small Animal Practice**, USA, v. 59, n. 4, p. 228–231, dec 2017.

MACK, Z.; FOKIDIS, H.B. A novel method for assessing chronic cortisol concentrations in dogs using the nail as a source. **Domestic Animal Endocrinology**, USA, v. 59, p. 53–57, apr 2017.

MALERBA, E.; MORINI, M.; FRACASSI, F. Generalized vitiligo in a dog with primary hypoadrenocorticism. **Veterinary Dermatology**, USA, v. 26, n. 5, p. 376–386, oct 2015.

MASSEY, J.; BOAG, A.; SHORT, A. D.; SCHOLEY, R. A.; HENTHORN, P. S.; LITTMAN, M. P.; HUSEBYE, E.; CATCHPOLE, B.; PEDERSEN, N.; MELLERSH, C. S.; OLLIER, W. E. R.; KENNEDY, L. J. MHC class II association study in eight breeds of dog with hypoadrenocorticism. **Immunogenetics**, UK, v. 65, n. 4, p. 291–297, apr 2013.

MARTINS, R.C.B.; JERICÓ, M.M. Uso de baixa dose de ACTH sintético no teste de estimulação da função adrenal para o diagnóstico e controle do hiperadrenocorticismo canino: avaliação da eficácia diagnóstica. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Brasil, v. 37, n.3, p. 241–247, março 2017.

MEEKING, S. Treatment of acute adrenal insufficiency. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, USA, v. 22, n. 1, p. 36–39, feb 2007.

MIDENCE, J.N.; DROBATZ, K.J.; HESS, R.S. Cortisol Concentrations in Well-Regulated Dogs with Hyperadrenocorticism Treated with Trilostane. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, USA, v. 29, n. 6, p. 1529–1533, nov 2015.

MOONEY, E. T.; HAMMOND, T. N.; MAHONY, O. M. Hypoadrenocorticism in a kindred of Pomeranian dogs. **Canadian Veterinary Journal**, Canada, v. 56; n. 1; p. 44–47, jan 2015.

ROSENBERG, D. Sodium, Chloride. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C.; COTE, E. **Textbook of Veterinary Internal Medicine Expert Consult**, 8. ed., Louis, Missouri, USA: Elsevier Saunders, 2017; v. 1, cap. 67, p. 806–809.

ROTH, L.; TYLER, R.D. Evaluation of low sodium:potassium ratios in dogs. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, USA, v. 11, n. 1, p. 60–64, jan 1999.

RUSSELL, N. J.; FOSTER, S.; CLARK, P.; ROBERTSON, I. D.; LEWIS, D.; IRWIN, P. J. Comparison of radioimmunoassay and chemiluminescent assay methods to estimate canine blood cortisol concentrations. **Australian Veterinary Journal**, Australia, v. 85, n. 12, p. 487–494, dec 2007.

REUSCH, C.E.; FRACASSI, F.; SIEBER–RUCKSTUHL, N.S.; BURKHARDT, W.A.; HOFER–INTEEWORN, N.; SCHUPPISSER, C.; STIRN, M.; HOFFMANN–LEHMANN, R.; BORETTI, F.S. Altered serum thyrotropin concentrations in dogs with primary hypoadrenocorticism before and during treatment. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, USA, v. 31, n. 6, p. 1643–1648, nov 2017.

SANTIFORT, K.M.; KOOISTRA, H.S.; MANDIGERS, P.J.J. Neurological signs due to hypoadrenocorticism in two dogs. **Veterinary Record Case Reports**, UK, v. 6, n. 4, p. 1–4, jan 2019.

SCOTT–MONCRIEFF, J. C. Hypoadrenocorticism. In: FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W.; REUSCH, C.E.; SCOTT–MONCRIEFF, J.C.R.; BEHREND, E.N. **Canine and Feline Endocrinology**, 4. ed. St. Louis, Missouri, USA: Elsevier Saunders, 2015; cap. 12, p. 485–520.

SHIEL, R.E.; MOONEY, C.T. Redefining the paradigm of atypical hypoadrenocorticism in dogs. **Companion animal**, USA, v. 24, n. 3, p. 132–140, mar 2019.

SHORT, A. D.; BOAG, A.; CATCHPOLE, B.; KENNEDY, L. J.; MASSEY, J.; ROTHWELL, S.; HUSEBYE, E.; OLLIER, B. A Candidate Gene Analysis of Canine Hypoadrenocorticism in 3 Dog Breeds. **Journal of Heredity**, Manchester, v. 104, n. 6, p. 807–820, dec 2013.

SHORT, A.D.; CATCHPOLE, B.; BOAG, A.M.; KENNEDY, L.J.; MASSEY, J.; ROTHWELL, S.; HENTHORN, P.S.; LITTMAN, M.P.; HUSEBYE, E.; OLLIER, B. Putative candidate genes for canine hypoadrenocorticism (Addison's disease) in multiple dog breeds. **Veterinary Record**, USA, v. 175 n.17, p. 430, nov 2014.

SIEBER–RUCKSTUHL, N.S.; BURKHARDT, W.A.; HOFER–INTEEWORN, N.; RIOND, B.; RAST, I.T.; HOFMANN–LEHMANN, R.; REUSCH, C.E.; BORETTI, F.S. Cortisol Response in Healthy and Diseased Dogs after Stimulation with a Depot Formulation of Synthetic ACTH. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, USA, v. 29, n. 6, p. 1541–1546, set 2015.

SIEBER–RUCKSTUHL, N.S.; REUSCH, C.E.; HOFER–INTEEWORN, N.; KUEMMERLE–FRAUNE, C.; MÜLLER, C.; HOFMANN–LEHMANN, R.; BORETTI, F.S. Evaluation of a low-dose desoxycorticosterone pivalate treatment protocol for long-term management of dogs with primary hypoadrenocorticism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, USA, v. 33, n. 3, p. 1266–1271, may 2019.

SILVA, R. C.; DE CASTRO, M.; KATER, C. E.; CUNHA, A. A.; DE MORAES, A. M.; ALVARENGA, D. B.; MOREIRA, A. C.; ELIAS, L. L. K. Insuficiência Adrenal Primária no Adulto: 150 Anos Depois de Addison. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, Brasil, v. 48, n. 5, p. 724–738, out 2004.

SPENCE, S.; GUNN, E.; RAMSEY, I. Diagnosis and treatment of canine hypoadrenocorticism. **In Practice**, UK, v. 40, p. 281–290, sep 2018.

VANMAL, B.; MARTLÉ, V.; BINST, D.; SMETS, P.; DAMINET, S.; PAEPE, D. Combined atypical primary hypoadrenocorticism and primary hypothyroidism in a dog. **Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift**, Belgium, v. 85, n. 6, p.355–364, 2016.

VAN LANEN, K.; SANDE, A. Canine Hypoadrenocorticism: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. **Topics in Companion Animal Medicine**, USA, v. 29, n. 4, p. 88–95, dec 2014.

WAKAYAMA, J. A.; FURROW, E.; MERKEL, L. K.; ARMSTRONG, P. J. A retrospective study of dogs with atypical hypoadrenocorticism: a diagnostic cut-off or continuum?. **Journal of Small Animal Practice**, USA, v. 58, n. 7, p. 365–371, jul 2017.

WHITE, C.N. Use of desoxycorticosterone pivalate (DOCP) in the treatment of canine hypoadrenocorticism. **Companion animal**, USA, v. 23, n. 2, p. 82–88, feb 2018.

ZEUGSWETTER, F. K.; SCHWENDENWEIN, I. Diagnostic efficacy of the leukogram and the chemiluminometric ACTH measurement to diagnose canine hypoadrenocorticism. **Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere**, Austria, v. 42, n. 4, p. 223–230, jan 2014.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

1 O objetivo geral foi realizar um estudo retrospectivo das alterações laboratoriais
2 do hipoadrenocorticismismo em cães, comparando-se os dados obtidos com os dados da
3 literatura atual, mostrando a importância da doença ser lembrada no diagnóstico
4 diferencial na prática da clínica médica veterinária.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

5 Os objetivos específicos são:

- 6 1) Identificar a ocorrência da doença na população estudada e a frequência das
7 alterações eletrolíticas e da diminuição da relação Na:K nos casos de
8 hipoadrenocorticismismo.
- 9 2) Descrever a frequência das alterações clínicas, hematológicas, bioquímicas e da
10 hemogasometria.
- 11 3) Comparar os dados epidemiológicos obtidos com os dados da literatura atual.
- 12 4) Correlacionar os achados clínicos e laboratoriais com os níveis de cortisol pós
13 estimulação com ACTH.
- 14 5) Avaliar se o cortisol basal pode ser usado como única ferramenta diagnóstica para
15 o hipoadrenocorticismismo.
- 16 6) Evidenciar a sensibilidade e especificidade para três pontos de corte do valor de
17 cortisol basal na população estudada.

4 ARTIGO A – Hipoadrenocorticismo canino: uma revisão bibliográfica.

1 O artigo está nas normas da revista Veterinární Medicína (Anexo E).

2 **Hipoadrenocorticismo canino: uma revisão bibliográfica.**

3 *Canine hypoadrenocorticism: a bibliographic review.*

4 **Cíntia Peres Camilo¹, Mauro José Lahm Cardoso¹**

5 ¹*Departamento de Clínicas Veterinárias, Universidade Estadual de Londrina, Londrina,*
6 *Paraná*

7 **Resumo:** O hipoadrenocorticismo canino pode ser caracterizado pela insuficiência da secreção
8 hormonal adrenocortical de glicocorticoides e mineralocorticoides. A falta desses hormônios
9 pode causar sinais inespecíficos como desidratação, choque hipovolêmico, bradicardia,
10 hipotensão, êmese, diarreia, entre outras alterações clínicas e laboratoriais, e pode mimetizar
11 outras doenças. Apesar de ser de baixa ocorrência, o hipoadrenocorticismo é muitas vezes
12 subdiagnosticado, e deve ser considerado no diagnóstico diferencial na prática da clínica
13 médica veterinária, principalmente entre as doenças que cursam com sinais clínicos
14 gastrointestinais ou de choque hipovolêmico, e baixa relação Sódio:Potássio. Além de outras
15 alterações laboratoriais como anemia, hipoglicemia, azotemia, acidose, eosinofilia e linfocitose
16 absolutas. O diagnóstico definitivo se baseia na dosagem de cortisol antes e após a aplicação
17 do hormônio adrenocorticotrófico. O tratamento agudo consiste na estabilização do paciente, e
18 o crônico inclui a reposição de glicocorticoides e mineralocorticoides. O prognóstico
19 geralmente é favorável, caso o diagnóstico seja precoce e realizado o tratamento correto.

20
21 **Palavras-chave:** Addison; cão; diagnóstico.

22 **Abstract:** Canine hypoadrenocorticism can be characterized by insufficient adrenocortical
23 hormonal secretion of glucocorticoids and mineralocorticoids. The lack of these hormones can
24 cause nonspecific signs such as dehydration, hypovolemic shock, bradycardia, hypotension,
25 emesis, diarrhea, among other clinical and laboratory abnormalities, and may mimic other
26 diseases. Although it is of low occurrence, hypoadrenocorticism is often underdiagnosed, and
27 should be considered in the differential diagnosis in the practice of veterinary medical practice,
28 especially among diseases that present with gastrointestinal signs or hypovolemic shock, and
29 low Sodium:Potassium ratio. In addition of other laboratory abnormalities such as absolute
30 anemia, hypoglycemia, azotemia, acidosis, eosinophilia and lymphocytosis. The definitive
31 diagnosis is based on the dosage of cortisol before and after the application of
32 adrenocorticotrophic hormone. The acute treatment consists in stabilizing the patient, and the
33 chronic one includes the replacement of glucocorticoids and mineralocorticoids. The prognosis
34 is usually favorable if the diagnosis is early and the correct treatment is performed.

35 **Keywords:** Addison; dog; diagnosis.

36

37 **Número de caracteres** (incluindo espaços): 19.994

1 Lista de abreviaturas

2 **ACTH** = hormônio adrenocorticotrófico, **ALT** = alanina aminotransferase, **BID** = duas vezes
3 ao dia, **IM** = intramuscular, **IV** = intravenosa, **K** = potássio, **Na** = sódio,
4 **SID** = uma vez ao dia, **TFG** = taxa de filtração glomerular

5 1. INTRODUÇÃO

6 O hipoadrenocorticismo é uma doença hormonal incomum, porém subdiagnosticada,
7 pois apresenta achados semelhantes à outras doenças (Scott-Moncrieff 2015), e por isso é
8 importante que o clínico a conheça, para diagnosticá-la precocemente e promover um melhor
9 prognóstico aos pacientes. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sobre o
10 hipoadrenocorticismo canino.

11 A doença pode acometer cães de qualquer idade (Adler et al. 2007), e quanto ao sexo as
12 fêmeas representam 46% (Haviland et al. 2016) a 70% dos casos, e os machos 30% (Greco
13 2007) a 54% dos casos (Haviland et al. 2016). Dentre as raças predispostas estão Poodle, Cão
14 da Água Português (Hanson et al. 2016; Haviland et al. 2016), Border Collie (Hanson et al.
15 2016), Rottweiler, Basset Hound, West Highlander White Terrier, Dogue Alemão, Labrador
16 Retriever (Haviland et al. 2016), e Springer Spaniel Inglês (Koenig 2013).

17 2. FISILOGIA

18 A glândula adrenal é dividida em medular e córtex, que é subdividido em zona
19 fasciculada, glomerulosa e reticulada (Van Lanen e Sande 2014). A produção do cortisol ocorre
20 nas zonas fasciculada e reticulada, estimulada pelo hormônio liberador de corticotrofina pelo
21 hipotálamo, que estimula a hipófise e libera hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que age
22 no córtex da adrenal e libera o cortisol (Klein e Peterson 2010a; Van Lanen e Sande 2014). A
23 produção de aldosterona ocorre na zona glomerulosa, por meio do sistema renina angiotensina
24 aldosterona (Baumstark et al. 2014a; Van Lanen e Sande 2014).

1 **3. ETIOLOGIA**

2 O hipoadrenocorticismo é dividido etiologicamente em primário e secundário. O
3 primário tem a patogenia centrada na própria glândula e ocorre quando há atrofia ou destruição
4 do córtex adrenal, principalmente por reações imunomediadas, como as síndromes
5 poliglandulares autoimunes (Haviland et al. 2016; Hanson et al. 2016). Também pode ser
6 causado por doenças inflamatórias, infecções (Baumstark et al. 2014a), doenças
7 granulomatosas, neoplasias, traumas, coagulopatias (Van Lanen e Sande 2014), e iatrogenia,
8 pelo tratamento com trilostano ou mitotano nos cães com hiperadrenocorticismo (Koenig
9 2013), ou pela adrenalectomia (Meeking 2007). Há deficiência de glicocorticoides e
10 mineralocorticoides, pois o córtex adrenal é responsável pela produção desses hormônios
11 (Baumstark et al. 2014a).

12 O hipoadrenocorticismo secundário ocorre quando há lesão no hipotálamo ou na
13 hipófise (Koenig 2013; Van Lanen e Sande 2014), com consequente diminuição de secreção do
14 ACTH (Scott-Moncrieff 2015), e pode ser causado por neoplasias (Van Lanen e Sande 2014),
15 traumatismos, ou por iatrogenia, pelo uso de glicocorticoides sem a retirada gradativa (Hanson
16 et al. 2016).

17 Alguns autores acrescentam uma divisão, o hipoadrenocorticismo atípico, cuja
18 patogenia é centrada na glândula adrenal, igual ao primário, porém não há alteração eletrolítica,
19 pois no atípico ocorreria apenas deficiência de glicocorticoides (Lennon et al. 2007; Scott-
20 Moncrieff 2015). Contudo, essa terminação é questionável, pois a secreção de aldosterona
21 permanece em níveis baixos, e não difere em cães com e sem alteração eletrolítica (Wakayama
22 et al. 2017; Shiel e Mooney 2019).

23 **4. PATOGENIA**

24 O cortisol está envolvido na maioria dos metabolismos do organismo, e sua deficiência

1 produz vários efeitos no organismo, como hipovolemia, hipotensão, ausência de efeito anti-
2 inflamatório intestinal e inabilidade de resposta à situação de estresse, por diminuição da
3 sensibilidade vascular às catecolaminas (Klein e Peterson 2010a; Van Lanen e Sande 2014).

4 A aldosterona é responsável pela excreção renal do potássio (K) e pela reabsorção renal
5 tubular distal de Sódio (Na), cloro e água, e se ocorrer deficiência de aldosterona pode haver
6 desidratação, hipotensão, desequilíbrios eletrolíticos e alterações cardíacas (Boysen 2008; Klein
7 e Peterson 2010a).

5. DIAGNÓSTICO

8 O diagnóstico é realizado por meio do histórico, achados clínicos, laboratoriais e exames
9 de imagem, porém, é confirmado apenas com testes hormonais (Klein e Peterson 2010b; Spence
10 et al. 2018), pelo teste de estimulação com ACTH (Wakayama et al. 2017).

11 Os sinais clínicos podem ser agudos ou crônicos e são inespecíficos (Van Lanen e Sande
12 2014; Boretti et al. 2015), como letargia, anorexia, êmese, diarreia, melena, dor abdominal,
13 emagrecimento, fraqueza, poliúria e polidipsia, tremores e queda de pelos (Greco 2007; Klein
14 e Peterson 2010a). Os achados clínicos e do exame físico estão associados à gravidade da
15 doença e podem variar de desidratação leve à choque hipovolêmico, como pulso fraco,
16 bradicardia e hipotermia (Greco 2007; Klein e Peterson 2010a).

17 No hemograma pode haver anemia, geralmente classificada como arregenerativa,
18 normocítica e normocrômica (Spence et al. 2018), devido à supressão da medula óssea pela
19 deficiência de cortisol, além da perda de hemácias por sangramento gastrointestinal (Klein e
20 Peterson 2010a; Scott-Moncrieff 2015). O leucograma pode evidenciar linfocitose e eosinofilia
21 pela deficiência de cortisol, que regula a distribuição de leucócitos periféricos liberados sob
22 vários estressores físicos, emocionais e químicos (Spence et al. 2018).

1 Nos exames bioquímicos pode haver hipoglicemia devido à deficiência de cortisol, e
2 diminuição da gliconeogênese, glicogenólise hepática, lipólise e do armazenamento de
3 glicogênio (Klein e Peterson 2010a; Van Lanen e Sande 2014). Hipoalbuminemia devido à
4 baixa síntese de albumina por diminuição da ingestão de nutrientes, deficiência na absorção,
5 hepatopatia ou por perda via sangramento gastrointestinal (Klein e Peterson 2010a; Scott-
6 Moncrieff 2015). Também pode ocorrer aumento de alanina aminotransferase (ALT) devido à
7 doença imunomediada, má perfusão e hipóxia hepáticas (Klein e Peterson 2010a; Van Lanen e
8 Sande 2014). Azotemia pré-renal devido à má perfusão renal e à diminuição da taxa de filtração
9 glomerular (TFG), desidratação e hipovolemia, e o aumento da ureia também pode ocorrer por
10 sangramento gastrointestinal e alterações hepáticas (Klein e Peterson 2010a; Koenig 2013).
11 Hipocolesterolemia pela deficiência da absorção de gordura, e pela baixa atividade da enzima
12 colesterol sintase no hipoadrenocorticismo secundário (Scott-Moncrieff 2015).

13 Na hemogasometria pode haver acidose, devido a diminuição da perfusão tecidual e
14 função renal prejudicada, que causa o aumento de compostos ácidos no sangue, hipocloremia
15 pela deficiência de aldosterona com consequente diminuição da reabsorção renal tubular distal
16 de cloro e por perdas via renal e gastrointestinal (Klein e Peterson 2010a; Van Lanen e Sande
17 2014). Pode haver hipercalcemia devido à excreção renal diminuída pela diminuição da TFG,
18 excesso de absorção via intestinal e óssea e hemoconcentração (Van Lanen e Sande 2014; Scott-
19 Moncrieff 2015). Hiperfosfatemia devido a desidratação e hipovolemia que acarretam em má
20 perfusão renal, diminuição da TFG e da excreção renal de fósforo (Klein e Peterson 2010a).

21 Entre os achados laboratoriais (Tabela 1) estão a hiponatremia e a hipercalemia, que
22 ocorrem pela deficiência da aldosterona, que leva à diminuição da reabsorção renal tubular
23 distal de Na e da excreção renal do K, o que gera uma relação Na:K abaixo do valor de
24 referência (Adler et al. 2007; Boysen 2008), porém alguns cães não têm essas alterações
25 eletrolíticas (Greco 2007; Boretti et al. 2015; Wakayama et al. 2017).

Tabela 1. Frequência das alterações bioquímicas e na hemogasometria em cães com hipoadrenocorticismos em periódicos consultados de 2007 a 2019.

Alteração Laboratorial	Autores e Frequências relativas					
	Adler et al. (2007)	Greco (2007)	Klein; Peterson (2010a)	Gunn et al. (2016)	Haviland et al. (2016)	Wakayama et al. (2017)
Hiponatremia	82%	80%	86%	85%	63%	...
Hipercalemia	85%	95%	95%	59%	76%	...
Hipocloremia	68%	40%	40%	81%	35%	...
Hiperfosfatemia	...	85%	66-85%	55%	57%	...
Hipercalcemia	18%	30%	30%	16%	36%	...
Acidose	60%	40%	50%	50%
Creatinina elevada	...	85%	66-95%	59%	71%	...
Ureia elevada	66%	83%	10%
Hipoglicemia	10%	17%	22%	...	9%	35%
Hipoalbuminemia	17-39%	7%	26%	87%
Hipocolesterolemia	17,5%	22%	29%	76%
ALT elevada	...	30%	30-50%
Total de cães	76	225	Ni	27	78	40

Legenda: Ni= Não informado.

Fonte: Adaptado de Adler et al. 2007; Greco 2007; Klein e Peterson 2010a; Gunn et al. 2016; Haviland et al. 2016; Wakayama et al. 2017.

1 A relação Na:K normal varia de 27:1 a 40:1 (Boysen 2008), e no estudo de Adler et al.
 2 (2007) evidenciou-se a probabilidade do diagnóstico ser confirmado em cães com relação Na:K
 3 menor ou igual a 24, com 100% de especificidade e 79% sensibilidade, porém no estudo de
 4 Boretti et al. (2015) detectou-se uma sensibilidade de apenas 56% e especificidade de 99% para
 5 o mesmo valor.

6 Para realizar o teste de estimulação com ACTH, deve-se coletar a primeira amostra de
 7 soro para realizar a dosagem de cortisol basal, e aplicar o ACTH na dose de 5 µg/Kg, via

1 intravenosa (IV) ou até 250 µg por cão (Greco 2007; Klein e Peterson 2010b). Após uma hora
2 da aplicação de ACTH coleta-se mais uma amostra para dosagem de cortisol pós ACTH (Greco
3 2007; Klein e Peterson 2010b).

4 A administração intramuscular (IM) não é indicada, pois em cães com desidratação há
5 diminuição da absorção do ACTH, e pode alterar os resultados do teste (Klein e Peterson
6 2010b). Entretanto, um estudo demonstrou que a formulação de depósito de ACTH pode ser
7 administrada por via IM para o diagnóstico de hipoadrenocorticismo, e a amostra também pode
8 ser obtida uma hora após a sua aplicação (Sieber-Ruckstuhl et al. 2015).

9 Foi realizado um estudo com a dose de 1 µg/Kg de ACTH via IV, em cães com
10 hipoadrenocorticismo, e os resultados foram equivalentes com o uso da dose padrão de 5 µg/Kg,
11 o que poderia reduzir o custo do teste diagnóstico (Botsford et al. 2018). A mensuração de
12 cortisol sérico pode ser realizada por dois métodos laboratoriais, o imunoensaio de
13 quimioluminescência e o radioimunoensaio (Klein e Peterson 2010b; Van Lanen e Sande 2014).

14 O diagnóstico é confirmado se o valor do cortisol pós ACTH for menor que 2 µg/dL, e
15 alguns autores sugerem que pode-se excluir o diagnóstico através da dosagem do cortisol basal,
16 pois se o valor for maior que 2 µg/dL, a sensibilidade é de 100% para o cão não apresentar a
17 doença (Lennon et al. 2007; Bovens et al. 2014). Porém, o contrário não é válido, pois não há
18 estudos suficientes para comprovar a hipótese de que o diagnóstico possa ser realizado somente
19 com a mensuração de cortisol basal, e portanto, deve-se efetuar o teste de estimulação com
20 ACTH para confirmar o diagnóstico (Bovens et al. 2014, Van Lanen e Sande 2014; Boretti et
21 al. 2015; Gold et al. 2016).

22 Entretanto, um estudo observou que a concentração sérica de cortisol basal de 0,8 µg/dL
23 seria um melhor valor preditivo para a doença (Tabela 2) (Gold et al. 2016), e requiere-se mais
24 estudos para a análise do valor preditivo do cortisol basal (Lennon et al. 2007; Van Lanen e
25 Sande 2014; Boretti et al. 2015).

Tabela 2. Frequência das alterações de cortisol basal sérico em cães com hipoadrenocorticismo em periódicos consultados de 2007 a 2019.

Alteração Laboratorial	Autores e Frequências relativas			
	Lennon et al. (2007)	Bovens et al. (2014)	Boretti et al. (2015)	Gold et al. (2016)
Cortisol basal	$\leq 2 \mu\text{g/dL}$	$\leq 2 \mu\text{g/dL}$	$\leq 2 \mu\text{g/dL}$	$\leq 2 \mu\text{g/dL}$
Sensibilidade	100%	100%	100%	94%
Especificidade	78,2%	63,3%	20%	67%
Cortisol basal	$\leq 1 \mu\text{g/dL}$	$\leq 1 \mu\text{g/dL}$...	$\leq 0,8 \mu\text{g/dL}$
Sensibilidade	100%	85,7%	...	96,9%
Especificidade	98%	91,8%	...	95,7%
Total de cães com Doenças não adrenais	110	450	79	351
Total de cães com Hipoadrenocorticismo	13	14	23	163

Fonte: Adaptado de Lennon et al. 2007; Bovens et al. 2014; Boretti et al. 2015; Gold et al. 2016.

1 O teste de estimulação com ACTH não diferencia o hipoadrenocorticismo primário do
2 secundário, e para isso faz-se a dosagem sérica de ACTH endógeno (Greco 2007; Boysen 2008;
3 Boretti et al. 2015; Shiel e Mooney 2019), porém, trata-se de um exame limitado pela sua
4 instabilidade hormonal e pelo alto custo (Boretti et al. 2015).

5 Para a mensuração do ACTH endógeno é necessária uma amostra de plasma, coletada
6 em um frasco com o anticoagulante ácido etilenodiaminotetraacético, previamente refrigerado
7 e rapidamente processado (Greco 2007; Boretti et al. 2015), e os valores normais correspondem
8 de 20 a 80 pg/ml (Greco 2007). O valor de ACTH endógeno está aumentado no
9 hipoadrenocorticismo primário, e no caso do hipoadrenocorticismo secundário é diminuído a
10 normal (Scott-Moncrieff 2015).

6. TRATAMENTO

1 No tratamento da crise aguda procura-se estabilizar o paciente com a correção dos
2 distúrbios hidroeletrólíticos, o que envolve a realização de fluidoterapia com solução fisiológica
3 (Meeking 2007; Boysen 2008; Van Lanen e Sande 2014; Gunn et al. 2016). Após a correção
4 da desidratação pode ser necessária transfusão sanguínea, de acordo com o grau de anemia do
5 paciente (Scott-Moncrieff 2015). Em caso de hipoglicemia deve ser feita a reposição de glicose
6 a 50% na dose de 0,5 a 1 ml/Kg IV (Meeking 2007; Boysen 2008; Koenig 2013), com
7 administração diluída e lenta (Boysen 2008).

8 A correção da hipercalemia pode ser realizada apenas com fluidoterapia, que leva ao
9 aumento da excreção do K por aumentar a TFG, ou com suplementação de glicose na
10 fluidoterapia (Boysen 2008; Koenig 2013; Scott-Moncrieff 2015).

11 Para correção da bradicardia e em casos graves de arritmias, pode-se usar gluconato de
12 cálcio a 10% na dose de 0,5 a 1 ml/Kg IV lento (Meeking 2007; Boysen 2008), porém não
13 corrige a causa, que é a hipercalemia (Meeking 2007; Boysen 2008), e deve ser feita a
14 monitoração com eletrocardiografia (Scott-Moncrieff 2015).

15 A suplementação de glicocorticoides auxilia na melhora da integridade vascular,
16 gastrointestinal, manutenção da pressão arterial, glicemia e volemia (Scott-Moncrieff 2015;
17 Klein e Peterson 2010b). Deve ser realizada corticoideoterapia na crise addisoniana apenas com
18 dexametasona na dose de 0,5 a 4 mg/Kg IV uma vez ao dia (SID) ou duas vezes ao dia (BID)
19 (Boysen 2008; Klein e Peterson 2010b), pois não causa interferência no resultado do teste de
20 estimulação com ACTH (Klein e Peterson 2010b; Scott-Moncrieff 2015).

21 Os glicocorticoides podem alterar os resultados do teste de estimulação com ACTH, em
22 qualquer formulação, e deve-se evitar o uso de hidrocortisona, prednisona e prednisolona (Klein
23 e Peterson 2010b). Caso já tenha sido realizado o teste pode-se usar hidrocortisona como na

1 dose de 5 mg/Kg, IV a cada 6 horas (Klein e Peterson 2010b), ou na dose de 0,5 a 0,625
2 mg/Kg/hora (Gunn et al. 2016).

3 O tratamento crônico é baseado na reposição de glicocorticoides e mineralocorticoides,
4 e a reposição de glicocorticoides pode ser feita com prednisona na dose de 0,2 mg por Kg SID,
5 que em alguns casos pode ser retirada gradativamente, de acordo com a manutenção da relação
6 Na:K normal (Van Lanen e Sande 2014; Scott-Moncrieff 2015). Porém, a prednisona deve ser
7 usada em situações de estresse, e a dose pode ser aumentada para evitar crise addisoniana (Van
8 Lanen e Sande 2014; Scott-Moncrieff 2015). A reposição de mineralocorticoides pode ser
9 realizada com fludrocortisona na dose de 0,01 a 0,02 mg por Kg BID, ou com pivalato de
10 desoxicorticosterona, na dose de 2 mg/Kg (Baumstark et al. 2014b; Van Lanen e Sande 2014),
11 IM a cada 25 ou 30 dias (Boysen 2008).

12 Deve-se monitorar o paciente pela mensuração de eletrólitos e da relação Na:K, e
13 também pela realização de exames laboratoriais como urinálise, glicemia, triglicérides e
14 colesterol em jejum, para averiguar a presença de hiperlipidemia e diabetes, complicações da
15 administração contínua de glicocorticoides (Baumstark et al. 2014b; Scott-Moncrieff 2015). O
16 prognóstico é bom quando o tratamento correto é efetuado rapidamente (Klein e Peterson
17 2010b), porém é de reservado a mau quando a doença é causada por neoplasias ou doenças
18 granulomatosas (Scott-Moncrieff 2015).

19 **Referências**

- 20 Adler JA, Kenneth JD, Hess RS (2007): Abnormalities of Serum Electrolyte Concentrations in
21 Dogs with Hypoadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 1168–1173.
- 22 Baumstark ME, Sieber–Ruckstuhl NS, Muller C, Wenger M, Boretti FS, Reusch CE (2014a):
23 Evaluation of Aldosterone Concentrations in Dogs with Hypoadrenocorticism. *Journal of*
24 *Veterinary Internal Medicine* 28, 154–159.

- 1 Baumstark ME, Nussberger J, Boretti FS, Baumstark MW, Riond B, Reusch CE, Sieber-
2 Ruckstuhl NS (2014b): Use of Plasma Renin Activity to Monitor Mineralocorticoid Treatment
3 in Dogs with Primary Hypoadrenocorticism: Desoxycorticosterone Versus Fludrocortisone.
4 *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 1471–1478.
- 5 Boretti FS, Meyer F, Burkhardt WA, Riond B, Hoffmann–Lehmann R, Reusch CE, Sieber-
6 Ruckstuhl NS (2015): Evaluation of the Cortisol–to–ACTH Ratio in Dogs with
7 Hypoadrenocorticism, Dogs with Diseases Mimicking Hypoadrenocorticism and in Healthy
8 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29, 1335–1341.
- 9 Botsford A, Behrend EM, Kempainen RJ, Gaillard PR, Oprandy F, Lee HP (2018): Low–dose
10 ACTH stimulation testing in dogs suspected of hypoadrenocorticism. *Journal of Veterinary*
11 *Internal Medicine* 32, 1886–1890.
- 12 Bovens C, Tennant K, Reeve J, Murphy KF (2014): Basal Serum Cortisol Concentration as a
13 Screening Test for Hypoadrenocorticism in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28,
14 1541–1545.
- 15 Boysen SR (2008): Fluid and eletrolyte therapy in endocrine disorders: Diabetes mellitus and
16 hipoadrenocorticism. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 38, 699–717.
- 17 Gold AJ, Langlois DK, Refsal KR (2016): Evaluation of Basal Serum or Plasma Cortisol
18 Concentrations for the Diagnosis of Hypoadrenocorticism in Dogs. *Journal of Veterinary*
19 *Internal Medicine* 30, 1798–1805.
- 20 Greco DS (2007): Hypoadrenocorticism in small animals. *Clinical Techniques in Small Animal*
21 *Practice* 22, 32–35.
- 22 Gunn E, Shiel RE, Mooney CT (2016): Hydrocortisone in the management of acute
23 hypoadrenocorticism in dogs: a retrospective series of 30 cases. *Journal of Small Animal*
24 *Practice* 57, 227–233.

- 1 Hanson JM, Tebgvall K, Bonett BN (2016): Naturally Occurring Adrenocortical Insufficiency
2 – An Epidemiological Study Based on a Swedish–Insured Dog Population. *Journal of*
3 *Veterinary Internal Medicine* 30, 76–84.
- 4 Haviland RL, Toaff–Rosenstein RL, Reeves MP, Littman MP (2016): Clinical features of
5 hypoadrenocorticism in soft–coated wheaten terrier dogs: 82 cases (1979–2013). *Canadian*
6 *Veterinary Journal* 57, 387–394.
- 7 Klein SC, Peterson ME (2010a): Canine Hypoadrenocorticism: Part I. *Canadian Veterinary*
8 *Journal* 51, 63–69.
- 9 Klein SC, Peterson ME (2010b): Canine Hypoadrenocorticism: Part II. *Canadian Veterinary*
10 *Journal* 51, 179–184.
- 11 Koenig A (2013): Endocrine Emergencies in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North*
12 *America: Small Animal Practice* 43, 881–886.
- 13 Van Lanen K, Sande A (2014): Canine Hypoadrenocorticism: Pathogenesis, Diagnosis and
14 Treatment. *Topics in Companion Animal Medicine* 29, 88–95.
- 15 Lennon EM, Boyle TE, Hutchins RG, Friedenthal A, Correa MT, Bissett SA, Moses LS, Papich
16 MG, Birkenheuer AJ (2007): Use of basal serum or plasma cortisol concentrations to rule out
17 a diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs: 123 cases (2000–2005). *Journal of the American*
18 *Veterinary Medical Association* 231, 413–416.
- 19 Meeking S (2007): Treatment of acute adrenal insufficiency. *Clinical Techniques in Small*
20 *Animal Practice* 22, 36–39.
- 21 Scott–Moncrieff, JC (2015): 12 Hypoadrenocorticism. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch
22 CE, Scott–Moncrieff JCR, Behrend EN (eds): *Canine and Feline Endocrinology*. 4. ed. Elsevier
23 Saunders, St. Louis. 485–520.
- 24 Shiel RE, Mooney CT (2019): Redefining the paradigm of
25 atypical hypoadrenocorticism in dogs. *Companion animal* 24, 132–140.

- 1 Sieber–Ruckstuhl NS, Burkhardt WA, Hofer–Inteeworn N, Riond B, Rast IT, Hofmann–
- 2 Lehmann R, Reusch CE, Boretti FS (2015): Cortisol Response in Healthy and Diseased Dogs
- 3 after Stimulation with a Depot Formulation of Synthetic ACTH. *Journal of Veterinary Internal*
- 4 *Medicine* 29, 1541–1546.
- 5 Spence S, Gunn E, Ramsey I (2018): Diagnosis and treatment of canine hypoadrenocorticism.
- 6 *In Practice* 40, 281–290.
- 7 Wakayama JA, Furrow E, Merkel LK, Armstrong PJ (2017): A retrospective study of dogs
- 8 with atypical hypoadrenocorticism: a diagnostic cut–off or continuum?. *Journal of Small*
- 9 *Animal Practice* 58, 365–371.

1 **5 ARTIGO B – Hipoadrenocorticismo canino: Estudo retrospectivo de 32 casos**
2 **no período de 2011 a 2018.**

3 O artigo está nas normas da revista BMC Veterinary Research (Anexo F).

4 **Hipoadrenocorticismo canino:**
5 Estudo retrospectivo de 32 casos no período de 2011 a 2018.

*Canine hypoadrenocorticism:
A retrospective study of 32 cases from 2011 to 2018.*

6 Cínthia Peres Camilo¹, Mauro José Lahm Cardoso¹

7 ¹Departamento de Clínicas Veterinárias, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná

RESUMO

8 **Fundamentação teórica:** O hipoadrenocorticismo primário é caracterizado pela secreção
9 hormonal adrenocortical insuficiente de glicocorticoides e mineralocorticoides, e pode causar
10 sinais inespecíficos e alterações laboratoriais como hiponatremia e hipercalemia, resultando em
11 uma baixa relação entre esses dois eletrólitos. Trata-se de uma doença incomum, porém
12 subdiagnosticada. O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo retrospectivo, com dados
13 obtidos dos prontuários de 32 cães com diagnóstico comprovado de hipoadrenocorticismo,
14 previamente atendidos em um hospital veterinário universitário e em uma clínica veterinária
15 particular, entre os anos de 2011 a 2018. Foram analisados os parâmetros peso, sexo, condição
16 reprodutiva, raça e idade, além dos resultados de exames laboratoriais de cães com
17 hipoadrenocorticismo confirmado.

18 **Resultados:** Não se observou predisposição sexual feminina ou predisposição racial, embora
19 as raças mais acometidas foram Lhasa Apso e Poodle. Não houve associação das categorias
20 com o valor de cortisol pós ACTH, por meio dos testes de qui-quadrado e regressão logística
21 univariada. Não houve correlação das variáveis numéricas com o valor de cortisol pós ACTH,
22 por meio do teste de correlação de *Spearman Rank*, com exceção do cloro ($p= 0.02$) e da ALT
23 ($p= 0.01$). Foi avaliado o valor preditivo para a concentração sérica de cortisol basal de 0.8
24 $\mu\text{g/dL}$, 1 $\mu\text{g/dL}$ e 2 $\mu\text{g/dL}$, e a concentração sérica de cortisol basal igual ou menor que 1 $\mu\text{g/dL}$
25 teve alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da doença.

26 **Conclusão:** O hipoadrenocorticismo é uma doença subdiagnosticada, portanto, a dosagem de
27 eletrólitos deve ser realizada na rotina clínica veterinária, visto que se trata de um exame útil
28 para a suspeita diagnóstica. O valor do cortisol basal não é suficiente para excluir o diagnóstico
29 do hipoadrenocorticismo. Embora a concentração sérica de cortisol basal igual ou menor que 1
30 $\mu\text{g/dL}$ tenha alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da doença, o cortisol basal
31 não pode ser usado isoladamente para diagnosticar a doença.

1 **Palavras-chave:** Hipoadrenocorticismo, Addison, Cães, Canina, Eletrólitos

ABSTRACT

2 **Background:** Primary hypoadrenocorticism is characterized by insufficient adrenocortical
3 hormone secretion of glucocorticoids and mineralocorticoids, and may cause nonspecific signs
4 and laboratory abnormalities such as hyponatremia and hyperkalemia, resulting in a low
5 relationship between these two electrolytes. It is an unusual but underdiagnosed disease. The
6 objective of this study was to conduct a retrospective study, with data obtained from the medical
7 records of 32 dogs with a proven diagnosis of hypoadrenocorticism, previously attended at a
8 university veterinary hospital and at private veterinary clinic, between 2011 and 2018. The
9 parameters weight, sex, reproductive status, race and age were analyzed, as well as the results
10 of laboratorial examinations of dogs with confirmed hypoadrenocorticism.

11 **Results:** No female sexual predisposition or racial predisposition was observed, although the
12 most affected breeds were Lhasa Apso and Poodle. There was no association between the
13 categories and the post-ACTH cortisol value through the chi-square test and univariate logistic
14 regression. There was no correlation between numerical variables and post-ACTH cortisol
15 value by the Spearman Rank correlation test, except for chloride ($p = 0.02$) and ALT ($p = 0.01$).
16 The predictive value for basal cortisol serum concentration of 0.8 $\mu\text{g/dL}$, 1 $\mu\text{g/dL}$ and 2 $\mu\text{g/dL}$
17 was evaluated, and baseline serum cortisol concentration equal to or less than 1 $\mu\text{g/dL}$ had high
18 sensitivity and specificity for diagnosis of the disease.

19 **Conclusion:** Hypoadrenocorticism is an underdiagnosed disease, so electrolyte dosing should
20 be performed in the veterinary clinical routine, as this is a useful test for diagnostic suspicion.
21 The value of basal cortisol is also not sufficient to exclude the diagnosis of
22 hypoadrenocorticism. Although basal cortisol serum concentration equal to or less than 1 $\mu\text{g} /$
23 dL has high sensitivity and specificity for the diagnosis of the disease, basal cortisol cannot be
24 used alone to diagnose the disease.

25 **Key words:** Hypoadrenocorticism, Addison, Dogs, Canine, Electrolytes

26 Lista de abreviações

27 ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico; ALT: Alanina Aminotransferase; K: Potássio; Na:
28 Sódio; SRD: Sem Raça Definida

29 Fundamentação teórica

30 O hipoadrenocorticismo é caracterizado pela secreção inadequada de hormônios pela
31 glândula adrenal [1–3] e causa deficiência de glicocorticoides e mineralocorticoides, ou
32 somente de glicocorticoides [4]. De acordo com a etiologia, é classificado em primário e
33 secundário, sendo que o primário tem a patogenia centrada na própria glândula e ocorre quando

1 há atrofia ou destruição do córtex adrenal, principalmente por reações imunomediadas [5, 6], e
2 o hipoadrenocorticismo secundário ocorre quando há lesão no hipotálamo ou na hipófise [7, 8],
3 com conseqüente diminuição de secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) [4].

4 Trata-se de uma doença hormonal incomum [6, 9, 10], e atinge 0.09 a 0.32% dos cães
5 [6]. Há predileção sexual feminina de acordo com alguns estudos [11, 12], em contraste com
6 um estudo, em que não houve predisposição sexual, porém todos os cães eram da raça Soft
7 Coated Wheaten Terrier, e, portanto, não representaria adequadamente a população interracial
8 de cães [5]. Pode acometer cães de 1 mês até 16 anos [13], e a média de idade pode variar de
9 3.2 anos [11] a 5 anos [13], e os cães com raça definida representam 58% [14] a 86.7% dos cães
10 [10].

11 Os achados clínicos são inespecíficos, e de acordo com a gravidade da doença podem
12 ser agudos ou crônicos, como por exemplo sinais gastrointestinais [8, 15]. As alterações
13 laboratoriais incluem anemia, eosinofilia, linfocitose, hipercalemia, relação sódio (Na):
14 potássio (K) abaixo de 27, azotemia, aumento de alanina aminotransferase (ALT),
15 hipocolesterolemia, hipocalcemia, hipocloremia, hipoglicemia, e acidose [4, 8, 13, 16].

16 O diagnóstico definitivo é feito pelo teste de estimulação com ACTH [17]. Contudo,
17 alguns autores relataram que o diagnóstico pode ser excluído utilizando-se somente a
18 mensuração do cortisol basal, com sensibilidade de 100% caso o valor seja maior que 2 µg/dL,
19 pois a chance do cão não apresentar a doença é alta [18, 19]. Entretanto, o diagnóstico não pode
20 ser confirmado caso o valor de cortisol basal seja menor ou igual a 2 µg/dL, pois embora a
21 sensibilidade para doença seja alta, de 94% [2] a 100% [15, 18, 19], a especificidade é baixa,
22 de 20% [15], 63.3% [19], 67% [2] e 78.2% [18].

23 Não há estudos suficientes para a mensuração de cortisol basal possa ser usada como
24 única ferramenta diagnóstica [2, 8, 15, 19]. Contudo, foi relatado que a concentração sérica de
25 cortisol basal menor ou igual a 0.8 µg/dL caracterizaria um melhor valor preditivo para o

1 hipoadrenocorticismo, com sensibilidade de 96.9% e especificidade de 95.7%% [2], e para o
2 valor de cortisol basal menor ou igual a 1 µg/dL, a sensibilidade foi de 85.7% [19] a 100% [18],
3 e especificidade de 91.8% [19] a 98% [18]. Portanto, devem ser feitos mais estudos para
4 avaliação do valor diagnóstico do cortisol basal [8, 15, 18].

5 O objetivo deste artigo foi realizar o primeiro estudo retrospectivo das alterações
6 laboratoriais e clínicas do hipoadrenocorticismo canino no Brasil, com maior número de casos,
7 mostrando a importância da doença ser incluída no diagnóstico diferencial na prática da clínica
8 médica veterinária, pois trata-se de uma doença subdiagnosticada, e há relatos de caso isolados
9 sobre a doença no país [20, 21].

10 Os objetivos específicos foram identificar a ocorrência da doença na população estudada
11 e a frequência das alterações clínicas e laboratoriais, correlacionar os parâmetros com os níveis
12 de cortisol pós estimulação com ACTH, analisar se o cortisol basal pode ser usado como única
13 ferramenta diagnóstica para o hipoadrenocorticismo, visando um teste diagnóstico menos
14 oneroso e mais acessível, e evidenciar a sensibilidade e especificidade para três pontos de corte
15 do valor de cortisol basal na população estudada.

16 **Métodos**

17 Foram obtidos dados como pesos, condição reprodutiva, tempo de evolução da doença,
18 sinais clínicos e resultados de exames laboratoriais de cães com diagnóstico de
19 hipoadrenocorticismo confirmado, que foram atendidos no Hospital Veterinário da
20 Universidade Estadual de Londrina e na clínica veterinária Espaço Vida, entre os anos de 2011
21 a 2018. Os cães sem diagnóstico definitivo de hipoadrenocorticismo foram excluídos.

22 Os exames laboratoriais analisados foram hemograma, ureia, creatinina, glicemia,
23 albumina, proteína total, triglicérides, colesterol, hemogasometria e eletrólitos (sódio, potássio,
24 cloro, fósforo, cálcio total e ionizado). Todos os exames foram coletados logo no primeiro

1 atendimento dos animais, após demonstrarem os sinais clínicos. Os exames de hemograma,
2 bioquímicos e hemogasometria foram feitos no laboratório de patologia clínica do hospital
3 veterinário, por meio de um analisador automático poCH-100 iV Diff-Sysmex[®] e outro
4 analisador Dimension X Pand[®] Plus-Siemens, e um analisador RAPIDPoint[®] 500-System
5 Siemens[®], respectivamente. Na clínica particular, os exames de hemograma, bioquímicos e
6 hemogasometria foram realizados com auxílio das máquinas da IDEXX[®], por meio do
7 analisador hematológico ProCyte Dx[®], analisador bioquímico Catalyst One[®] e analisador de
8 gases sanguíneos e eletrólitos VetStat[®], respectivamente.

9 O teste de estimulação com ACTH foi realizado após a suspeita diagnóstica, e conforme
10 recomendado por Klein e Peterson (2010b), com injeção intravenosa de 5 µg/Kg de ACTH
11 (Synacthem[®]). As amostras sanguíneas foram coletadas em dois tubos secos, sem
12 anticoagulante, que foram centrifugados após a coleta para separar o soro a ser enviado para o
13 laboratório, sendo que a primeira amostra para mensurar o cortisol basal foi obtida antes da
14 aplicação de ACTH, e a segunda amostra foi obtida uma hora após a aplicação, para mensurar
15 o cortisol pós ACTH.

16 As mensurações do cortisol basal e do cortisol pós ACTH foram realizadas em
17 laboratórios particulares IDEXX (*Immulite*, quimioluminescência[®]), Provet (*Wizard 2*,
18 radioimunoensaio-RIA[®]) e BetLab (*Wizard 2*, radioimunoensaio[®]).

19 A análise estatística dos dados foi realizada nos programas R[®] e Statistica 13.1[®], e foram
20 usadas média, mediana e intervalo de variação para descrição dos dados não paramétricos e as
21 variáveis categóricas foram descritas com frequências absolutas, relativas (porcentagens) e
22 proporções. O nível do intervalo de confiança usado foi de 95%, e o valor de p menor que 0.05
23 foi considerado significativo.

24 Foi efetuado o teste de *Shapiro-Wilk* para todas as variáveis, e optou-se pelo teste não
25 paramétrico de *Wilcoxon Signed Rank* para avaliar se os exames cortisol basal e pós ACTH

1 diferiam entre si. Foram avaliadas as correlações de todas as variáveis numéricas com o valor
2 de cortisol pós ACTH pelo teste de *Spearman Rank*, enquanto o teste de *Pearson* foi utilizado
3 para verificar a correlação entre variáveis paramétricas. Em paralelo, a regressão logística
4 univariada também foi utilizada para avaliar se havia associação entre os níveis de cortisol pós
5 ACTH e as variáveis não numéricas.

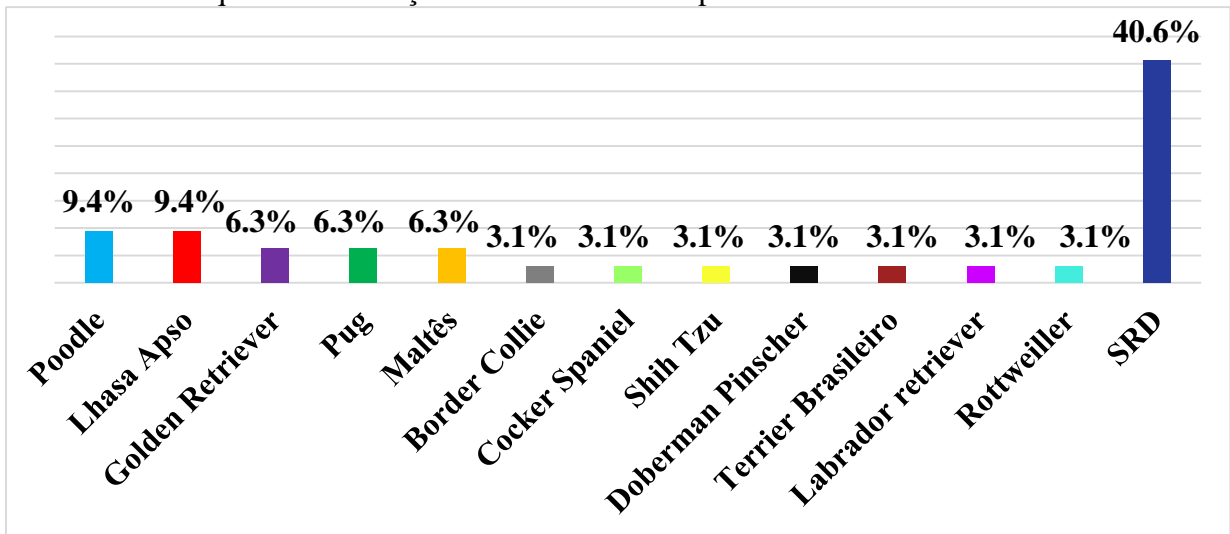
6 A proporção de casos com hipocortisolemia (cortisol pós ACTH menor que 2 µg/dL)
7 entre cada categoria foi comparada por meio do teste univariado de Qui-quadrado com correção
8 de *Yates*. Esse teste também foi utilizado para avaliar a acurácia do diagnóstico de
9 hipoadrenocorticismo por meio dos níveis séricos de cortisol basal, comparando-se a
10 sensibilidade e a especificidade de três padrões de referência (≤ 2 µg/dL, ≤ 1 µg/dL e ≤ 0.8
11 µg/dL), utilizando-se uma população controle saudável e com doenças não adrenais, com o total
12 de 53 cães.

13 **Resultados**

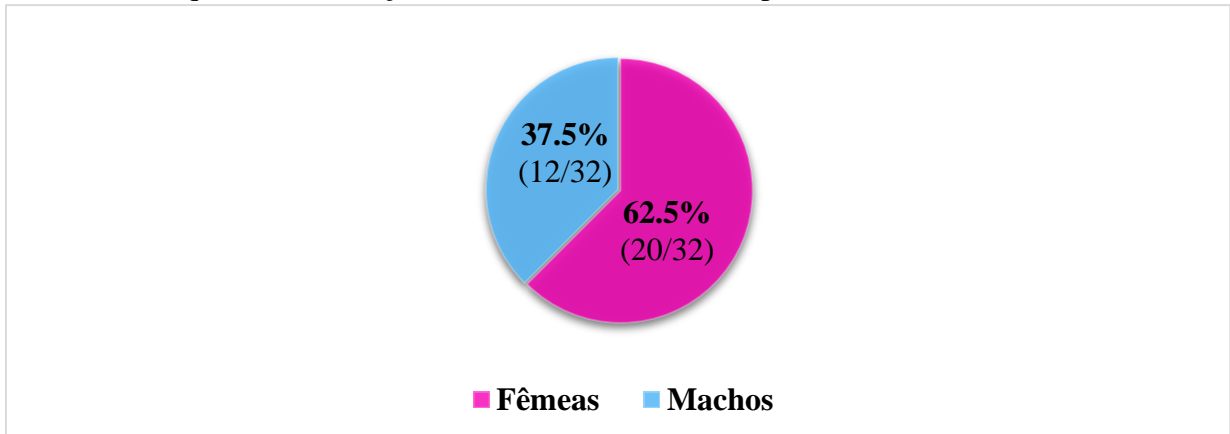
14 Foram identificados 32 cães com diagnóstico confirmato de hipoadrenocorticismo, de
15 um total de atendimento de 36685 casos, e a ocorrência da doença foi de 0.0009%,
16 aproximadamente 0.001%.

17 O peso médio dos cães sem raça definida (SRD) foi de 10.2 Kg, com variação de 3.7 a
18 15.1 Kg. Constatou-se que as raças mais acometidas foram Lhasa Apso e Poodle (Gráfico 1),
19 com idades de 1 a 12 anos; com os achados de anemia, hipoglicemia, azotemia, hipocloremia,
20 hiponatremia, hipercalemia e relação Na:K menor ou igual a 17.3, com exceção de um Lhasa
21 Apso que teve a relação Na:K de 28; com cortisol pós ACTH de 0.1 a 0.73 µg/dL.

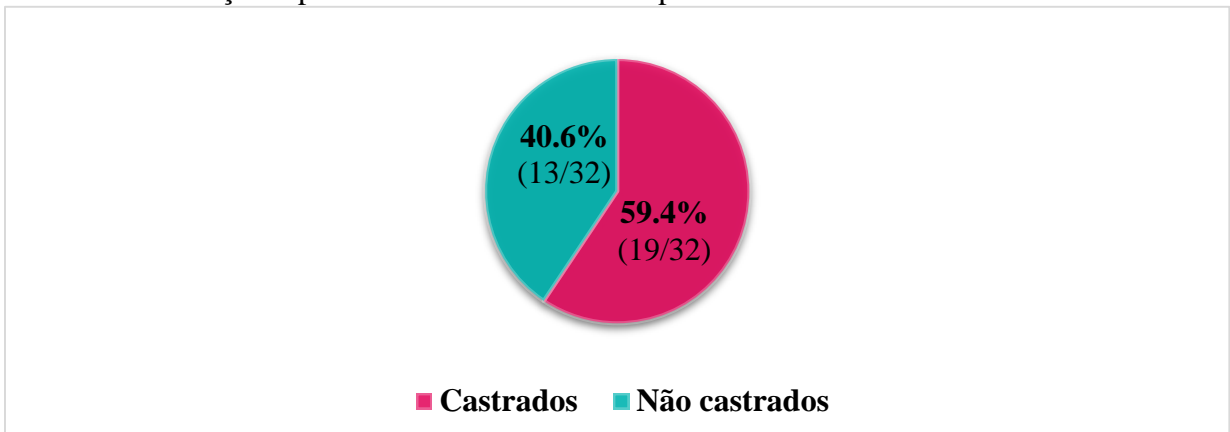
22 Em relação ao sexo, as fêmeas foram mais acometidas (Gráfico 2), e a maioria dos cães
23 era castrada (Gráfico 3).

Gráfico 1 Frequências das raças nos 32 cães com hipoadrenocorticismo de 2011 a 2018

Fonte: Próprio autor, Londrina, 2019.

Gráfico 2 Frequência em relação ao sexo de 32 cães com hipoadrenocorticismo de 2011 a 2018

Fonte: Próprio autor, Londrina, 2019.

Gráfico 3 Condição reprodutiva de 32 cães com hipoadrenocorticismo de 2011 a 2018

Fonte: Próprio autor, Londrina, 2019.

1 Em relação à idade, o cão mais jovem apresentou um ano quando o diagnóstico foi
 2 confirmado, e o cão mais idoso apresentou 14 anos de idade, sendo que a média da idade no
 3 momento do diagnóstico foi de 5.3 anos, e a média de idade das fêmeas foi de 4.6 anos, com
 4 variação de 1 a 14 anos, e dos machos de 6.3 anos, com variação de 2 a 11 anos.

5 Os sinais clínicos encontrados foram apatia em 84.4% (27/32) dos cães, êmese em
 6 84.4% (27/32), diarreia em 72% (23/32), fraqueza em 65.6% (21/32), anorexia em 62.5%
 7 (20/32), tremor em 37.5% (12/32), síncope em 6.2% (2/32) e crise epiléptica em 3.1% (1/32).
 8 As alterações do exame físico foram bradicardia em 62.5% (20/32) e desidratação, classificada
 9 como leve em 18.7% (6/32) e moderada a grave em 81.3% (26/32) dos cães.

10 Em relação ao hemograma (Tabela 1), observou-se eosinofilia, linfocitose e anemia
 11 como os principais achados hematológicos, sendo que 28.1% (9/32) dos cães apresentaram
 12 anemia leve (hematócrito de 30% a 36%) e 21.9% (7/32) apresentaram anemia moderada
 13 (hematócrito de 23% a 27%), e foi classificada como arregenerativa em 93.8% dos cães
 14 anêmicos (15/16).

Tabela 1 Alterações no hemograma em 32 cães com hipoadrenocorticismo de 2011 a 2018

Alteração laboratorial	N	%	Média	Mediana	Varição
Anemia	16/32	50%			
Hematócrito normal	14/32	43.8%	38.6%	36.5%	23 a 67 %
Hemoconcentração	2/32	6.2%			
Linfocitose- Presença	18/32	56.2%			
Ausência	14/32	43.8%
Eosinofilia- Presença	10/32	31.2%			
Ausência	22/32	68.8%

Fonte: Próprio autor, Londrina, 2019.

1 As principais alterações bioquímicas (Tabela 2) foram hipoglicemia, classificada de leve
 2 a moderada, de 68 a 43 mg/dL; aumento de creatinina, aumento de ureia, hipocolesterolemia e
 3 hipotrigliceridemia. Na gasometria (Tabela 3) as principais alterações foram acidose,
 4 hiponatremia, hipercalemia, hipocalcemia e hipocloremia.

Tabela 2 Alterações bioquímicas em 32 cães com hipoadrenocorticismos de 2011 a 2018

Alteração laboratorial	N	%	Média	Mediana	Varição
Hipoglicemia	13/32	40.6%			43 a 162
Normoglicemia	18/32	56.3%	79.6 mg/dL	78 mg/dL	mg/dL
Hiperglicemia	1/32	3.1%			
Creatinina- Aumento	23/32	71.9%	2.6 mg/dL	2.2 mg/dL	0.7 a 10.3
- Normal	9/32	28.1%			mg/dL
Ureia- Aumento	26/32	81.2%	120.5 mg/dL	84 mg/dL	34.1 a 397
- Normal	6/32	18.8%			mg/dL
ALT- Aumento	6/32	18.7%	63.3 U/L	45 U/L	20 a 232
- Normal	26/32	81.2%			U/L
Proteína total- Normal	23/32	71.9%			5.6 a 9.5
- Hipoproteinemia	4/32	12.5%	7.3 g/dL	7.1 g/dL	g/dL
- Hiperproteinemia	5/32	15.6%			
Albumina- Normal	20/28	71.4%	2.7 g/dL	2.9 g/dL	1.1 a 3.9
- Hipoalbuminemia	8/28	28.6%			g/dL
Triglicérides- Normal	6/18	33.3%	59.9 mg/dL	43.5 mg/dL	8 a 151
- Hipotrigliceridemia	12/18	66.7%			mg/dL
Colesterol- Normal	5/17	29.4%	130.3 mg/dL	112 mg/dL	56 a 371
- Hipocolesterolemia	12/17	70.6%			mg/dL

Fonte: Próprio autor, Londrina, 2019.

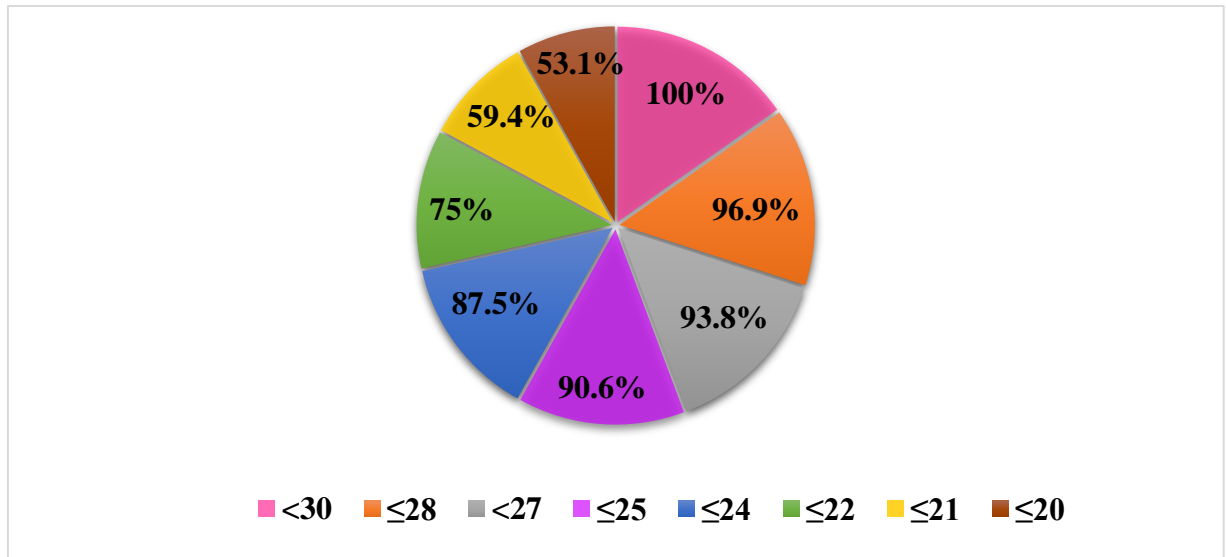
Tabela 3 Alterações gasométricas em 32 cães com hipoadrenocorticismos de 2011 a 2018

Alteração laboratorial	N	%	Média	Mediana	Variação
Acidose- Presença	12/32	37.5%			
- Ausência	20/32	62.5%
Potássio- Normal	6/32	18.8%	6.7 mmol/L	6.4 mmol/L	4.8 a 9.7
- Hipercalemia	26/32	81.2%			mmol/L
Sódio- Normal	1/32	3.1%			100.5 a 157
- Hiponatremia	28/32	87.5%	128 mmol/L	129 mmol/L	mmol/L
- Hipernatremia	3/32	9.4%			
Relação Na:K <27	30/32	93.8%	19.6	20	10.2 a 29.2
Relação Na:K >27	2/32	6.2%			
Cloro- Normal	15/32	46.9%	104 mmol/L	103 mmol/L	83.6 a 123
- Hipocloremia	17/32	53.1%			mmol/L
Fósforo- Normal	13/17	76.5%	5.5 mg/dL	5.3 mg/dL	3.4 a 7.9
-Hiperfosfatemia	4/17	23.5%			mg/dL
Cálcio ⁺ - Normal	6/21	28.6%			1.02 a 5.96
- Hipercalcemia	1/21	4.7%	4.2 mg/dL	4.4 mg/dL	mg/dL
- Hipocalcemia	14/21	66.7%			

Fonte: Próprio autor, Londrina, 2019.

1 As variações da relação Na:K estão no Gráfico 4.

Gráfico 4 Frequência das alterações na relação Na:K em 32 cães com hipoadrenocorticismo de 2011 a 2018



Fonte: Próprio autor, Londrina, 2019.

1 O cortisol basal foi avaliado em 28 desses 32 cães, ou seja, em 12.5% dos cães não se
 2 obteve o valor de cortisol basal. A concentração sérica do cortisol basal foi menor que 2 µg/dL
 3 em 84.4% (27/28) dos cães. O cortisol pós ACTH foi avaliado em todos os 32 cães e foi menor
 4 que 2 µg/dL em 93.7% (30/32). A Figura 1 apresenta um Boxplot sobre os valores de cortisol
 5 basal, cortisol pós ACTH e a relação Na:K.

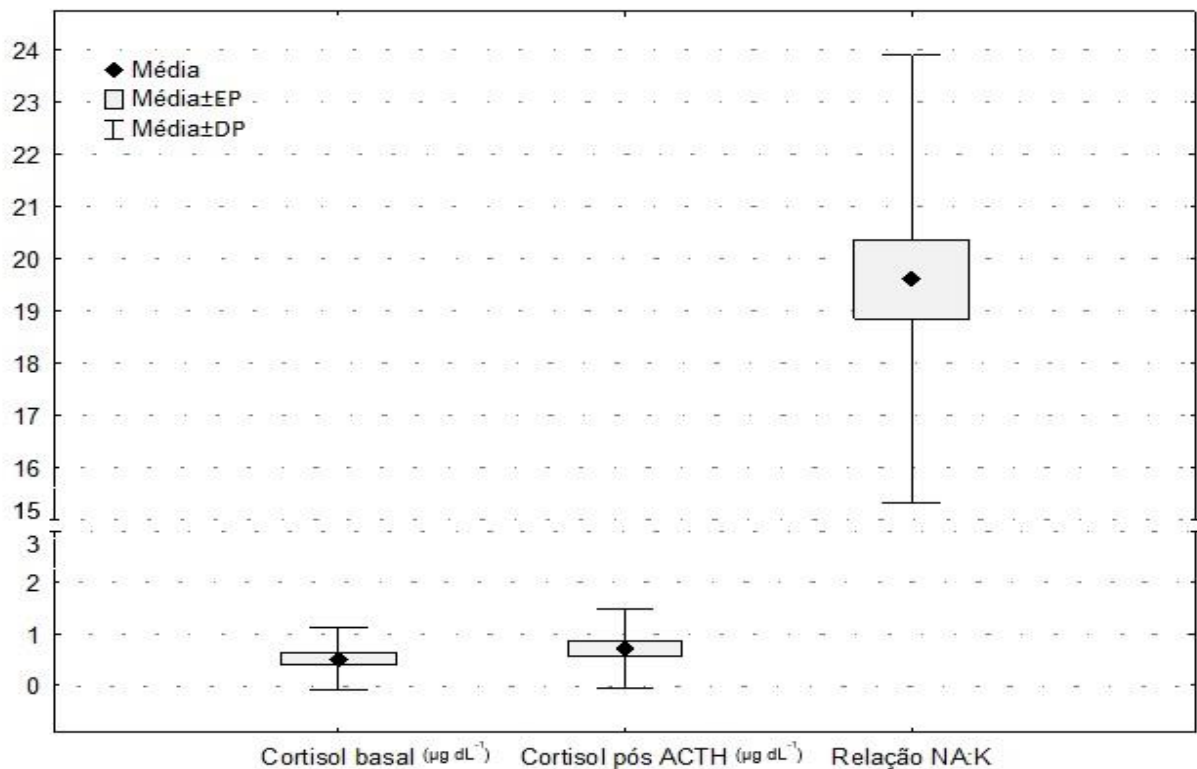
6 Os dois cães com cortisol pós ACTH elevado tinham sinais clínicos compatíveis e
 7 ambos apresentavam alterações laboratoriais comuns ao hipoadrenocorticismo, como azotemia,
 8 hiponatremia, hipercalemia, relação Na:K até 22, e hipocloremia, além de anemia em um dos
 9 cães e acidose no outro. A distribuição dos valores de cortisol está demonstrada na Tabela 4.

Tabela 4 Frequência dos valores de cortisol basal e pós ACTH em 32 cães com hipoadrenocorticismo

Alteração laboratorial	N	Prevalência	Média ($\mu\text{g/dL}$)	Mediana ($\mu\text{g/dL}$)	Varição ($\mu\text{g/dL}$)
Cortisol Basal					
<1 $\mu\text{g/dl}$	2	75%			
Entre 1 e 2 $\mu\text{g/dl}$	3	9.4%	0.52	0.29	0.09 a 2.91
>2 $\mu\text{g/dl}$	1	3.1%			
Cortisol Pós ACTH					
<1 $\mu\text{g/dl}$	2	78.1%			
Entre 1 e 2 $\mu\text{g/dl}$	5	15.6%	0.72	0.44	0.1 a 3.97
>2 $\mu\text{g/dl}$	2	6.3%			

* Pacientes atendidos no período de 2011 a 2018. **Fonte:** Próprio autor, Londrina, 2019.

Figura 1 Cortisol basal, cortisol pós ACTH e relação Na:K em 32 cães com hipoadrenocorticismo



* Pacientes atendidos no período de 2011 a 2018. **Fonte:** Próprio autor, Londrina, 2019.

1 Foi realizado o teste de *Wilcoxon Signed Rank* com 28 resultados dos valores de cortisol
 2 basal e pós ACTH, para verificar a hipótese do diagnóstico do hipoadrenocorticismo ser feito
 3 apenas com o valor do cortisol basal, e houve diferença estatística entre as duas variáveis ($p=$
 4 3.97^{-6}).

5 Não houve correlação do cortisol pós ACTH (Tabela 5) com os parâmetros de tempo de
 6 evolução, peso, desidratação, glicemia, creatinina, ureia, proteína total, albumina, colesterol,
 7 triglicérides, fósforo, cálcio ionizado, sódio, potássio, relação Na:K e hematócrito, e houve
 8 correlação negativa fraca entre cortisol pós ACTH e cloro ($r= -0.40$) e ALT ($r= -0.45$).

Tabela 5 Correlação de *Spearman* entre os parâmetros e cortisol pós ACTH em 32 cães com hipoadrenocorticismo

Parâmetros	Desvio Padrão	<i>Shapiro-Wilk</i>	Correlação (Valor de p)
Tempo de evolução	28.16	$p= 7.912^{-7}$	$p= 0.32$
Peso	8.93	$p= 6.819^{-5}$	$p= 0.57$
Desidratação	1.67	$p= 0.0057$	$p= 0.78$
Glicose	23.68	$p= 0.01$	$p= 0.85$
Creatinina	1.86	$p= 3.82^{-6}$	$p= 0.80$
Proteína total	0.94	$p= 0.9035$	$p= 0.90$
Albumina	0.86	$p= 0.1391$	$p= 0.14$
Colesterol	76.23	$p= 0.0021$	$p= 0.22$
Triglicérides	40.99	$p= 0.1355$	$p= 0.14$
Fósforo	1.23	$p= 0.9492$	$p= 0.95$
Cálcio ionizado	1.46	$p= 0.9164$	$p= 0.92$
Ureia	99.87	$p= 4.023^{-7}$	$p= 0.56$
Hematócrito	11.38	$p= 0.18$	$p= 0.39$
Potássio	1.15	$p= 0.38$	$p= 0.10$

* Pacientes atendidos no período de 2011 a 2018. **Fonte:** Próprio autor, Londrina, 2019.

Continuação: **Tabela 5** Correlação de *Spearman* entre os parâmetros e cortisol pós ACTH em 32 cães com hipoadrenocorticismo

Parâmetros	Desvio Padrão	Shapiro-Wilk	Correlação (Valor de p)
Sódio	13.3	p= 0.34	p= 0.30
Relação Na:K	4.28	p=0.47	p= 0.10
ALT	48.38	p= 1.809 ⁻⁵	p=0.01
Cloro	8.93	p= 0.52	p= 0.02
Cortisol basal	0.61	p= 1.25 ⁻⁶	p= 4.48 ⁻¹⁴ r= 0.94

- 1 Observou-se distribuição uniforme de hipocortisolemia entre todas as categorias
- 2 (Tabela 6), de acordo com o teste univariado de Qui-quadrado com correção de *Yates*.
- 3 Demonstrou-se que o hipoadrenocorticismo em cães não apresenta predileção sexual e racial.
- 4 Comprovou-se que a doença acomete mais comumente animais jovens, porém evidenciou-se
- 5 que ela pode ocorrer em cães de qualquer idade.

Tabela 6 Ocorrência de hipocortisolemia em 32 cães de acordo com as categorias estudadas

Categorias		N	Prevalência de hipocortisolemia	X²	P
Anemia	Presença	16	94%	0.51	p= 0.52
	Ausência	16	94%		
Linfocitose	Presença	13	100%	0.22	p= 0.64
	Ausência	19	90.0%		
Eosinofilia	Presença	10	100%	0.04	p= 0.84
	Ausência	22	90.9%		

Continuação: **Tabela 6** Prevalência de hipocortisolemia em 32 cães de acordo com as categorias estudadas

Categorias		N	Prevalência de hipocortisolemia	X ²	P
Acidose	Presença	13	92%	0.22	p= 0.64
	Ausência	19	95%		
Idade	> 5 anos	21	91%	0.08	p= 0.77
	< 5 anos	11	100%		
Raça	Sim	19	95%	0.22	p= 0.64
	Não	13	92%		
Peso	< 10 Kg	21	90.5%	0.25	p= 0.23
	> 10 Kg	11	100%		
Sexo	Macho	12	92%	0.14	p= 0.71
	Fêmea	20	95%		

* Pacientes atendidos no período de 2011 a 2018. **Fonte:** Próprio autor, Londrina, 2019.

- 1 Foi utilizada regressão logística univariada e os níveis séricos de cortisol sanguíneo pós-
- 2 ACTH não apresentaram associação com as categorias (Tabela 7).

Tabela 7 Associação do cortisol pós ACTH com as categorias estudadas em 32 cães com hipoadrenocorticismo

Categorias	Cortisol (µg/dL)		Regressão logística	Odds	Intervalo de
		Med. ± DP	univariada (p)	ratio	confiança (95%)
Idade	< 5 anos	0.82±0.91	0.38	3.77	0.19 F 73.48
	> 5 anos	0.56±0.37			
Castração	Sim	0.81±0.89	0.44	2.88	0.20 F 41.96
	Não	0.59±0.51			
Apatia	Presença	0.71±0.78	0.80	0.70	0.05 F 10.16
	Ausência	0.80 ±0.74			

Continuação: **Tabela 7** Associação do cortisol pós ACTH com as categorias estudadas em 32 cães com hipoadrenocorticismo

Categorias		Cortisol ($\mu\text{g/dL}$)	Regressão logística univariada (p)	Odds ratio	Intervalo de confiança (95%)
Anorexia	Sim	0.69±0.87	0.79	0.74	0.09 F 6.45
	Não	0.77±0.56			
Êmese	Sim	0.68±0.78	0.46	0.40	0.03 F 4.52
	Não	0.96±0.67			
Melena	Sim	0.73±0.83	0.95	1.08	0.10 F 12.02
	Não	0.71±0.58			
Bradycardia	Sim	0.76±0.91	0.69	1.62	0.15 F 17.65
	Não	0.65±0.44			
Tremores	Sim	0.87±1.12	0.40	0.38	0.04 F 3.71
	Não	0.63±0.44			
Fraqueza	Sim	0.84±0.90	0.24	9.72	0.21 F 440.69
	Não	0.50±0.30			
Desidratação	Sim	0.78± 0.82	0.39	8.69	0.06 F 1164.80
	Não	0.48± 0.32			
Anemia	Sim	0.67 ±0.96	0.70	0.65	0.07 F 5.84
	Não	0.77 ±0.52			
Linfocitose	Sim	0.49 ±0.30	0.18	13.06	0.31 F 556.22
	Não	0.88 ±0.93			
Eosinofilia	Sim	0.52 ±0.39	0.32	6.49	0.17 F 253.64
	Não	0.82 ±0.87			
Acidose	Sim	0.65 ±0.56	0.66	0.58	0.05 F 6.54
	Não	0.77 ±0.87			
Sexo	Macho	0.73 ±0.48	0.95	0.94	0.10 F 8.39
	Fêmea	0.72 ±0.90			
Raça	Sim	0.67 ±0.57	0.64	0.60	0.07 F 5.22
	Não	0.80 ±0.99			

* Pacientes atendidos no período de 2011 a 2018. **Fonte:** Próprio autor, Londrina, 2019.

1 Não houve associação entre as variáveis hipoglicemia e o tempo de evolução ($p= 0.12$;
 2 $OR= 1.02$; $IC= 0.99$ F 1.07), nem entre os níveis de glicose e presença de azotemia ($p = 0.95$;
 3 $OR= 1.00$; $IC= 0.93$ F 1.08). Da mesma forma, no teste de qui-quadrado ($\chi^2= 0.55$, $p= 0.46$)
 4 mostrou-se que a prevalência de hipoglicemia foi uniforme entre cães com (11/23 ou 48%) e
 5 sem azotemia (3/9 ou 33%). Também não houve associação entre azotemia e o tempo de
 6 evolução da doença ($\chi^2= 17.24$, $p=0.31$).

7 Também não houve associação entre os níveis de K e presença de anemia ($p= 0.36$; $OR=$
 8 0.75 ; $IC= 0.39$ F 1.45) de acordo com a regressão univariada, e o teste de qui-quadrado ($\chi^2=$
 9 1.14 , $p= 0.29$) mostrou que a prevalência de hipercalemia foi uniforme entre cães com (15/16
 10 ou 94%) e sem anemia (13/16 ou 81%).

11 As frequências absolutas, a sensibilidade e a especificidade comparativa dos três
 12 padrões de referência utilizados no diagnóstico de hipoadrenocorticismos estão apresentados na
 13 Tabela 8.

Tabela 8 Frequências absolutas, sensibilidade e especificidade de três valores de cortisol basal em 53 cães

Valor do cortisol basal	Hipoadrenocorticismos		Sensibilidade	Especificidade
	Sim	Não		
Cortisol ≤ 2 $\mu\text{g/dL}$	26	3	93% ^a	88% ^a
Cortisol > 2 $\mu\text{g/dL}$	2	22		
Cortisol ≤ 1 $\mu\text{g/dL}$	25	0	89.3% ^a	100% ^a
Cortisol > 1 $\mu\text{g/dL}$	3	25		
Cortisol ≤ 0.8 $\mu\text{g/dL}$	22	0	79% ^a	100% ^a
Cortisol > 0.8 $\mu\text{g/dL}$	6	25		

* Pacientes atendidos no período de 2011 a 2018.

Legenda: ^a letras iguais na mesma coluna não diferiram pelo teste de qui-quadrado.

Fonte: Próprio autor, Londrina, 2019.

1 **Discussão**

2 A ocorrência de hipoadrenocorticismo na população estudada foi significativamente
3 menor do que os valores relatados na literatura [6], o que poderia comprovar que a doença é
4 subdiagnosticada em nosso meio, principalmente por não ser considerada no diagnóstico
5 diferencial de doenças com sinais clínicos inespecíficos, e pela falta da mensuração de
6 eletrólitos e do cálculo da relação Na:K como exames de rotina.

7 A ocorrência de hipoadrenocorticismo de acordo com a distribuição de raças e cães SRD
8 [1, 5, 6, 10, 14, 22, 23], idades [5, 10, 11, 13, 24], condição reprodutiva [5, 10, 11] e sexo [5,
9 11] foram semelhantes ao descrito na literatura. Em concordância com o estudo de Haviland et
10 al.[5], não houve predisposição sexual feminina, ao contrário do relatado por Adler et al.[11] e
11 Frank et al.[12].

12 As raças ditas incomuns na literatura como Golden Retriever, Maltês, Pug, Shih Tzu,
13 Pinscher, Terrier Brasileiro e Lhasa Apso [4] apresentaram incidência no presente trabalho, em
14 especial a raça Lhasa Apso, e isso pode se explicar por esta raça ser popular no Brasil, e além
15 disso, há possibilidade de haver predisposição genética, porém, são necessárias pesquisas
16 específicas para sua comprovação. Contudo, não houve predileção racial em nosso estudo,
17 devido a predominância de cães SRD no país e no perfil estudado, ao contrário do estudo de
18 Hanson et al.[6], em que se utilizou uma amostragem maior, porém com número
19 significativamente reduzido de cães SRD, o que poderia afetar o resultado do teste estatístico.

20 No hemograma foram observadas eosinofilia e linfocitose percentualmente mais
21 elevadas do que as descritas na literatura [5, 10, 13, 17, 24], provavelmente devido ao maior
22 acometimento das glândulas adrenais dos cães deste estudo, pois a ocorrência de linfocitose e
23 de eosinofilia são explicadas pela deficiência de glicocorticoides, que regulam a distribuição de
24 leucócitos periféricos liberados sob vários estressores físicos, emocionais e químicos, e também
25 são responsáveis por diminuir a presença de linfócitos [7, 14].

1 Quanto ao hematócrito, o valor estava dentro do intervalo normal de referência em
2 43,8% dos casos, pela anemia ser mascarada pela hemoconcentração, causada pela
3 desidratação, visto que a maioria desses cães apresentava desidratação moderada a grave. Outra
4 possibilidade é que a deficiência de cortisol estar em progressão e ainda não ter alterado a
5 eritropoiese [4]. A anemia foi arregenerativa, em sua maioria, devido se tratar de uma doença
6 crônica e ocorrer devido à deficiência de cortisol, que estimula a eritropoiese, além da perda
7 por hemorragia gastrointestinal [7, 13, 16].

8 Nos exames bioquímicos notou-se azotemia [5, 10, 13, 16, 24], hipocolesterolemia [17]
9 e hipoalbuminemia [5, 13], em percentuais próximos aos relatados na literatura. Na
10 hemogasometria, as ocorrências da acidose [24], hipercalcemia [11], hiponatremia [10, 11, 13,
11 24] e da relação Na:K menor que a referência [5, 7, 11, 25] foram semelhantes às observadas
12 na literatura.

13 Os casos com os valores séricos da creatinina, da ureia e da ALT dentro da normalidade
14 podem ser decorrentes da ausência de alteração da perfusão renal e desidratação significativas
15 [11, 13, 25], e/ou alterações hepáticas significativas, respectivamente [7, 8, 13, 16].

16 A glicemia apresentou-se dentro do intervalo de normalidade em pelo menos metade
17 dos cães estudados, possivelmente porque estes pacientes não tiveram comprometimento
18 considerável da gliconeogênese, glicogenólise hepática, lipólise e do armazenamento de
19 glicogênio. Além disso, o tipo e a frequência da dieta fornecida podem contribuir com as
20 variações na glicemia [26]. A glicemia estava acima do valor de referência em um paciente,
21 como relatado por Adler et al.[11], e isso pode ter ocorrido pela suplementação de glicose em
22 fluidoterapia antes da coleta do exame [26], porém não foi possível determinar a causa da
23 hiperglicemia neste estudo.

24 A hipoglicemia ocorreu em porcentagem maior do que a observada por diferentes
25 autores [5, 8, 11, 13, 16, 17, 24], e a razão para este fato não foi identificada. Sabe-se que a

1 hipoglicemia é decorrente da diminuição do cortisol, pois ele é responsável pela estimulação da
2 gliconeogênese, glicogenólise hepática, lipólise e do armazenamento de glicogênio [7, 13],
3 sendo um achado esperado no hipoadrenocorticismo.

4 Embora seja esperada alteração mais significativa nos exames dos cães com maior
5 tempo de evolução da doença, a hipoglicemia e a azotemia não apresentaram relação entre si, e
6 nem com o tempo de evolução da doença, pois estes achados podem ter características clínicas
7 agudas, como por exemplo a desidratação, que pode acarretar em azotemia pré renal [11, 13,
8 16], e o manejo ambiental do animal também pode interferir, como a disponibilidade e tipo de
9 alimentação, além da ingestão de água [26, 27].

10 As ocorrências de hipernatremia, normonatremia e normocalemia devem-se a perdas de
11 fluídos hipotônicos como vômito e diarreia [27], e podem ter ocorrido pela perfusão tecidual
12 renal ainda estar preservada, bem como a reabsorção renal de sódio e a excreção de potássio
13 ainda não estarem prejudicadas, pois em muitos casos a destruição da zona glomerulosa da
14 glândula adrenal é progressiva [4]. O valor do sódio também pode ser alterado de acordo com
15 a concentração de aldosterona, composição da dieta [26, 27], ingestão insuficiente de água ou
16 administração de quantidade excessiva de solução fisiológica antes da realização dos exames
17 [7, 8, 13], o que provavelmente não tenha ocorrido nos cães deste estudo.

18 Notou-se hipercalemia discreta a grave dos cães que apresentaram anemia, embora não
19 tenha ocorrido correlação, nem associação estatística entre essas duas categorias. Contudo,
20 essas alterações podem ser explicadas pela ação da deficiência de aldosterona e cortisol, que
21 potencializam a hipovolemia e a má perfusão tecidual, levando a sinais clínicos mais graves
22 como hemorragia gastrointestinal, que resulta em perda de hemácias, além do decréscimo na
23 eritropoiese e da excreção renal do K, pela falta de cortisol e aldosterona, respectivamente [7,
24 13, 16].

1 A hipocalcemia e a hipocloremia ocorreram em maior porcentagem do que as relatadas
2 na literatura, sendo que as ocorrências de hipercalcemia e hiperfosfatemia foram menores [5,
3 13, 24], e isso pode ser explicado pela perda dos eletrólitos via gastrointestinal por meio de
4 êmese e diarreia na maioria dos cães deste estudo. A diminuição da reabsorção renal tubular
5 distal desses eletrólitos e maior excreção via renal pela deficiência de aldosterona também
6 podem ter contribuído [7, 8, 13]. Os casos com o valor do cloro dentro do intervalo de
7 normalidade podem ser explicados pela baixa perda gastrointestinal, além disso, a
8 suplementação na fluidoterapia com cloreto de potássio, a lipemia e hemólise podem alterar o
9 valor do cloro [27], no entanto, não foi possível identificar a ocorrência desses últimos fatores.

10 A ocorrência de hipotrigliceridemia em mais da metade dos cães, embora não relatada
11 nas literaturas veterinária e humana, pode ser explicada possivelmente pela diminuição da
12 absorção de gorduras ou pela anorexia e consequente utilização da reserva de lipídeos corporal
13 [4].

14 Observou-se que a média e mediana dos valores séricos do cortisol basal e pós
15 estimulação pelo ACTH foram compatíveis com o diagnóstico de hipoadrenocorticism,
16 conforme descrito por diferentes autores [2, 18, 19]. De acordo com a literatura, concentração
17 sérica do cortisol pós ACTH entre 2 e 8 µg/dL podem ser sugestivos para o diagnóstico
18 hipoadrenocorticism, possivelmente devido ao grau de injúria do córtex adrenal ser menor
19 nesses casos, porém também podem ocorrer nos cães sem a doença [4].

20 O valor de cortisol pós ACTH não foi associado aos parâmetros estudados, pois esses
21 parâmetros sofrem interferência de outros fatores além do cortisol, visto que os achados clínicos
22 são inespecíficos [8, 15], e decorrentes de mecanismos secundários em consequência da
23 deficiência do hormônio, além de serem resultantes da deficiência de aldosterona também,
24 como desidratação e bradicardia, por exemplo [11, 13, 25].

1 Houve correlação fraca e negativa do cortisol pós ACTH somente com o cloro e ALT,
2 ou seja, quanto maior o cortisol pós ACTH menor o cloro, e vice-versa. Porém esse teste não
3 indica necessariamente uma dependência, pois ocorre influência de outros hormônios no valor
4 do cloro, como a aldosterona [7, 8, 13] além dos desequilíbrios acidobásicos também
5 influenciarem [27].

6 A concentração sérica do cortisol basal superior a 2 µg/dL, em um paciente, ocorreu
7 possivelmente pela destruição progressiva da glândula adrenal [4] ou devido às variações
8 episódicas do cortisol no organismo [2, 28]. Contrariamente ao demonstrado pelos estudos de
9 Lennon et al.[18] e Bovens et al.[19], pois os autores relataram que o cortisol basal poderia ser
10 usado para exclusão do diagnóstico de hipoadrenocorticismo quando a concentração sérica for
11 elevada, e portanto, não seria necessário o teste de estimulação com ACTH [18, 19]. Ressalta-
12 se que somente em um paciente seria necessário o teste de estimulação com ACTH para
13 confirmar o diagnóstico.

14 Se esta premissa fosse seguida no presente estudo, um cão teria sido excluído do estudo,
15 no entanto, este paciente apresentava sinais clínicos e achados laboratoriais compatíveis com a
16 doença, e também se sabe que o valor do cortisol basal depende do grau de acometimento do
17 córtex da glândula adrenal e estágio da doença, que só poderiam ser comprovados com o
18 histopatológico das glândulas adrenais [4].

19 A hipótese de que o cortisol basal possa ser utilizado isoladamente para o diagnóstico
20 do hipoadrenocorticismo foi anulada, pois os valores de cortisol basal e pós ACTH foram
21 estatisticamente diferentes entre si, presumivelmente pela menor especificidade e baixo valor
22 preditivo positivo do cortisol basal sérico menor ou igual a 2 µg/dL, e por ser necessária a
23 realização do teste de estimulação pelo ACTH para o diagnóstico definitivo, devido promover
24 melhor avaliação da função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal [2, 8].

1 Além disso, um estudo comprovou que pode haver concentração sérica de cortisol basal
2 menor que 2 µg/dL em cães saudáveis e que apresentem doenças com sinais clínicos similares
3 ao hipoadrenocorticismo [15]. Porém, segundo os autores isso pode ter ocorrido pela
4 variabilidade de laboratórios e diferentes análises, além da diminuição dos fatores estressantes
5 do ambiente em boa parte dos cães saudáveis, pois eles eram provenientes de experimentos,
6 adaptados à coleta de sangue, e esta foi realizada no ambiente em que conviviam [15].

7 As sensibilidades e as especificidades para os valores de corte da concentração do
8 cortisol basal foram próximas as relatadas na literatura [2, 18, 19], com exceção da sensibilidade
9 para o valor de 0.8 µg/dL que foi ligeiramente mais baixa, e desse modo, os pontos de corte de
10 2 µg/dL e 0.8 µg/dL não caracterizariam um bom valor preditivo para a doença, visto que
11 poderiam levar a um diagnóstico falso positivo, além da não detecção de alguns cães com
12 hipoadrenocorticismo [15, 18, 19]. Houve alta especificidade e sensibilidade para o valor de 1
13 µg/dL, em concordância com Lennon et al.[18] e Bovens et al.[19], o que caracterizaria um
14 melhor valor preditivo ao exame. No entanto, ainda são necessários mais estudos com maior
15 amostragem de cães com hipoadrenocorticismo, e avaliação do valor preditivo desse exame,
16 para que o cortisol basal possa vir a ser usado como única ferramenta no diagnóstico [8, 15,
17 18].

18 Este trabalho teve limitações por ser um estudo retrospectivo, e por depender da
19 integridade das informações escritas nos arquivos por diferentes médicos veterinários, assim
20 como a falta de determinados dados nos prontuários e os exames hormonais terem sido
21 realizados em diferentes laboratórios. Além disso, não foi realizada a dosagem de aldosterona,
22 nem de ACTH endógeno devido à instabilidade hormonal e alto custo do exame. Somado a
23 isso, não foi possível determinar o grau de acometimento das glândulas adrenais, pois não foram
24 feitos exames histopatológicos e não havia avaliação ultrassonográfica das glândulas adrenais
25 na maioria dos pacientes.

1 Entretanto, contribuiu-se com dados epidemiológicos sobre a doença no Brasil, pois
2 ainda não há estudos retrospectivos brasileiros sobre a enfermidade, que é pouco diagnosticada.

3 **Conclusões**

4 O hipoadrenocorticismo é uma doença incomum e subdiagnosticada devido a não
5 realização dos exames laboratoriais da mensuração de eletrólitos e do cálculo da relação Na:K,
6 e pela doença não ser considerada no diagnóstico diferencial na rotina clínica. Portanto, a
7 dosagem de eletrólitos deve ser realizada, visto que trata-se de um exame útil para a suspeita
8 do diagnóstico de hipoadrenocorticismo primário, pois a relação Na:K abaixo do valor de
9 referência é um indicador importante para o diagnóstico da doença em cães com sinais clínicos
10 compatíveis.

11 O hipoadrenocorticismo deve ser incluso no diagnóstico diferencial para cães com sinais
12 clínicos como apatia, êmese, diarreia, fraqueza, anorexia, tremor, síncope e convulsão, com
13 achados no exame físico como desidratação e bradicardia, e alterações laboratoriais como
14 hiponatremia, hipercalemia, relação Na:K abaixo de 27, azotemia, hipocolesterolemia,
15 hipotrigliceridemia, hipocalcemia, hipocloremia, linfocitose, anemia, eosinofilia, hipoglicemia,
16 acidose e eosinofilia.

17 Concluiu-se que a doença pode acometer cães de qualquer raça, sexo, peso e idade.
18 Nesse estudo, foi concluído que não há associação nem correlação do valor do cortisol pós
19 ACTH com os parâmetros, com exceção dos valores de cloro e de ALT, que apresentaram
20 correlações fracas e negativas com o valor de cortisol pós ACTH.

21 Ainda que a concentração sérica de cortisol basal igual ou menor que 1 µg/dL tenha
22 apresentado alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da doença, o que
23 caracterizaria um melhor valor preditivo ao exame, o cortisol basal não pode ser usado
24 isoladamente para diagnosticar a doença, e também não deve ser utilizado para excluir o

1 diagnóstico do hipoadrenocorticismo, mesmo que a concentração sérica de cortisol basal seja
2 maior que 2 µg/dL, até 2.91 µg/dL.

3 **Referências**

- 4 1. Massey J, Boag A, Short AD, Scholey RA, Henthorn PS, Littman MP, et al. MHC class II
5 association study in eight breeds of dog with hypoadrenocorticism. *Immunogenetics*.
6 2013;65:291–7.
- 7 2. Gold AJ, Langlois DK, Refsal KR. Evaluation of Basal Serum or Plasma Cortisol
8 Concentrations for the Diagnosis of Hypoadrenocorticism in Dogs. *J Vet Intern Med*.
9 2016;30:1798–805.
- 10 3. Vanmal B, Martlé V, Binst D, Smets P, Daminet S, Paepe D. Combined atypical primary
11 hypoadrenocorticism and primary hypothyroidism in a dog. *Vlaams Diergeneeskd Tijdschr*.
12 2016;85:355–64.
- 13 4. Scott–Moncrieff JC. Hypoadrenocorticism. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott–
14 Moncrieff JCR, Behrend EM, editors. *Canine and Feline Endocrinology*. Missouri: Elsevier
15 Saunders; 2015. p. 485–520.
- 16 5. Haviland RL, Toaff-Rosenstein RL, Reeves MP, Littman MP. Clinical features of
17 hypoadrenocorticism in soft-coated wheaten terrier dogs: 82 cases (1979-2013). *Can Vet J*.
18 2016;57:387–94.
- 19 6. Hanson JM, Tengvall K, Bonnett BN, Hedhammar A. Naturally Occurring Adrenocortical
20 Insufficiency - An Epidemiological Study Based on a Swedish-Insured Dog Population of
21 525,028 Dogs. *J Vet Intern Med*. 2016;30:76–84.
- 22 7. Koenig A. Endocrine emergencies in dogs and cats. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract*.
23 2013;43:869–97.
- 24 8. Van Lanen K, Sande A. Canine hypoadrenocorticism: Pathogenesis, diagnosis, and
25 treatment. *Top Companion Anim Med*. 2014;29:88–95.

- 1 9. Boag AM, Catchpole B. A review of the genetics of hypoadrenocorticism. *Top Companion*
- 2 *Anim Med.* 2014;29:96–101.
- 3 10. Gunn E, Shiel RE, Mooney CT. Hydrocortisone in the management of acute
- 4 hypoadrenocorticism in dogs: A retrospective series of 30 cases. *J Small Anim Pract.*
- 5 2016;57:227–33.
- 6 11. Adler JA, Drobatz KJ, Hess RS. Abnormalities of serum electrolyte concentrations in dogs
- 7 with hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 2007;21:1168–73.
- 8 12. Frank CB, Valentin SY, Scott-Moncrieff JCR, Miller MA. Correlation of inflammation with
- 9 adrenocortical atrophy in canine adrenalitis. *J Comp Pathol.* 2013;149:268–79.
- 10 13. Klein SC, Peterson ME. Canine Hypoadrenocorticism: Part I. *Can Vet J.* 51:63–9.
- 11 14. Zeugswetter FK, Schwendenwein I. Diagnostic efficacy of the leukogram and the
- 12 chemiluminometric ACTH measurement to diagnose canine hypoadrenocorticism. *Tierarztl*
- 13 *Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere.* 2014;42:223–30.
- 14 15. Boretti FS, Meyer F, Burkhardt WA, Riond B, Hofmann-Lehmann R, Reusch CE, et al.
- 15 Evaluation of the Cortisol-to-ACTH Ratio in Dogs with Hypoadrenocorticism, Dogs with
- 16 Diseases Mimicking Hypoadrenocorticism and in Healthy Dogs. *J Vet Intern Med.*
- 17 2015;29:1335–41.
- 18 16. Spence S, Gunn E, Ramsey I. Diagnosis and treatment of canine hypoadrenocorticism. In
- 19 *Pract.* 2018;40:281–90.
- 20 17. Wakayama JA, Furrow E, Merkel LK, Armstrong PJ. A retrospective study of dogs with
- 21 atypical hypoadrenocorticism: a diagnostic cut-off or continuum? *Journal of Small Animal*
- 22 *Practice.* 2017;58:365–71.
- 23 18. Lennon EM, Boyle TE, Hutchins RG, Friedenthal A, Correa MT, Bissett SA, et al. Use of
- 24 basal serum or plasma cortisol concentrations to rule out a diagnosis of hypoadrenocorticism in
- 25 dogs: 123 cases (2000–2005). *J Am Vet Med Assoc.* 2007;231:413–6.

- 1 19. Bovens C, Tennant K, Reeve J, Murphy KF. Basal Serum Cortisol Concentration as a
2 Screening Test for Hypoadrenocorticism in Dogs. *J Vet Intern Med.* 2014;28:1541–5.
- 3 20. Emanuelli MP, Lopes ST dos A, Schmidt C, Maciel RM, Godoy CLB de.
4 Hipoadrenocorticismo primário em um cão. *Ciência Rural.* 2007;37:1484–7.
- 5 21. Anjos DS dos, Babo-Terra VJ, Palumbo MIP. Primary Hypoadrenocorticism in a Dog. *Arq*
6 *Ciências Veterinárias e Zool da UNIPAR.* 2016;19:107–11.
- 7 22. Short AD, Catchpole B, Boag AM, Kennedy LJ, Massey J, Rothwell S, et al. Putative
8 candidate genes for canine hypoadrenocorticism (Addison’s disease) in multiple dog breeds.
9 *Vet Rec.* 2014;175:430–430.
- 10 23. FriedenberG SG, Lunn KF, Meurs KM. Evaluation of the genetic basis of primary
11 hypoadrenocorticism in Standard Poodles using SNP array genotyping and whole-genome
12 sequencing. *Mamm Genome.* 2017;28:56–65.
- 13 24. Greco DS. Hypoadrenocorticism in Small Animals. *Clin Tech Small Anim Pract.*
14 2007;22:32–5.
- 15 25. Boysen SR. Fluid and Electrolyte Therapy in Endocrine Disorders: Diabetes Mellitus and
16 Hypoadrenocorticism. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 2008;38:699–717.
- 17 26. Farcas A. Nutritional uses of fiber. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E, editors. *Textbook*
18 *of Veterinary Internal Medicine Expert Consult.* Missouri: Elsevier Saunders; 2017. p. 1997–
19 2005.
- 20 27. Rosenberg D. Sodium, Chloride. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E, editors. *Textbook of*
21 *Veterinary Internal Medicine Expert Consult.* Missouri: Elsevier Saunders; 2017. p. 806–809.
- 22 28. Baumstark ME, Nussberger J, Boretti FS, Baumstark MW, Riond B, Reusch CE, et al. Use
23 of Plasma Renin Activity to Monitor Mineralocorticoid Treatment in Dogs with Primary
24 Hypoadrenocorticism: Desoxycorticosterone Versus Fludrocortisone. *J Vet Intern Med.*
25 2014;28:1471–8.

6 CONCLUSÕES

1 O hipoadrenocorticismo é uma doença incomum e subdiagnosticada devido a
2 não realização dos exames laboratoriais da mensuração de eletrólitos e do cálculo da
3 relação Na:K, e pela doença não ser considerada no diagnóstico diferencial na rotina
4 clínica. Portanto, a dosagem de eletrólitos deve ser realizada, visto que trata-se de um
5 exame útil para a suspeita do diagnóstico de hipoadrenocorticismo primário, pois a
6 relação Na:K abaixo do valor de referência é um indicador importante para o
7 diagnóstico de hipoadrenocorticismo em cães com sinais clínicos compatíveis.

8 O hipoadrenocorticismo deve ser incluso no diagnóstico diferencial para cães
9 com sinais clínicos como apatia, êmese, diarreia, fraqueza, anorexia, tremor, síncope
10 e convulsão, com achados no exame físico como desidratação e bradicardia, e
11 alterações laboratoriais como hiponatremia, hipercalemia, relação Na:K abaixo de 27,
12 azotemia, hipocolesterolemia, hipotrigliceridemia, hipocalcemia, hipocloremia,
13 linfocitose, anemia, eosinofilia, hipoglicemia, acidose e eosinofilia.

14 Concluiu-se que a doença pode acometer cães de qualquer raça, sexo, peso e
15 idade. Nesse estudo, foi concluído que não há associação nem correlação do valor do
16 cortisol pós ACTH com os parâmetros, com exceção dos valores de cloro e de ALT,
17 que apresentaram correlações fracas e negativas com o valor de cortisol pós ACTH.

18 Ainda que a concentração sérica de cortisol basal igual ou menor que 1 µg/dL
19 tenha apresentado alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da doença,
20 o que caracterizaria um melhor valor preditivo ao exame, o cortisol basal não pode ser
21 usado isoladamente para diagnosticar a doença, e também não deve ser utilizado para
22 excluir o diagnóstico do hipoadrenocorticismo, mesmo que a concentração sérica de
23 cortisol basal seja maior que 2 µg/dL, até 2.91 µg/dL.

ANEXO A – DADOS DE CÃES COM HIPOADRENOCORTICISMO COLETADOS ENTRE 2011 E 2018 (I)

Raça	Sexo	Idade	Linfocitose	Eosinofilia	Ht (%)	Ureia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Glicose (mg/dL)	Sódio (mmol/L)	Potássio (mmol/L)	NA:K	Cloro (mmol/L)	Cortisol basal (µg/dL)	Cortisol pós ACTH (µg/dL)	Acidose
Cocker Spaniel	F	5	N	N	30	78	2,3	68	124	6,3	20	89	0,9	1,3	S
Golden Retriever	F	3	N	N	52	56	1,8	49	139	5,4	26	103	0,54	1,56	N
Golden Retriever	F	7	N	N	33	67	1,2	78	142	6,2	23	107	1,17	1,4	N
Labrador Retriever	F	5	S	S	37	34,1	1,4	57	130	5,9	22	98	0,93	1,02	N
Lhasa Apso	M	11	S	N	43,8	46	0,9	110	131	8,1	16	100	0,34	0,44	S
Lhasa Apso	F	5	S	S	31	35	1,4	83	157	5,6	28	116	0,13	0,16	N
Maltês	F	3	N	S	45	72	1,7	78	118	6,3	18,73	111	0,09	0,1	N
Poodle	M	6	S	S	60	129	3,1	43	130	8	16,2	106	0,49	0,67	N
Shih-Tzu	M	4	N	N	50	82	1,9	103	110	4,8	22,9	121	0,54	0,97	N
Poodle	F	2	S	N	36	80,8	2,2	56	129	8	16,1	110	0,1	0,1	S
Poodle	F	4	N	N	54	137	2,5	92	125	7,2	17,3	108	0,1	0,1	S
Rottweiler	F	3	N	S	48	59	1,3	75	153	6,8	22,5	123	0,12	0,17	N
Border Collie	F	5	N	N	34	104	1,8	88	156	7,3	21,3	114	...	0,46	N
Pug	M	3	S	N	67	193	3,2	65	111	7,4	15	101	0,3	0,8	S
SRD	M	8	S	S	35	75	0,9	107	132	6,4	21	98	0,45	0,58	S
SRD	F	4	S	N	36	114	2,1	78	129	6,5	20	99	0,18	0,23	N
SRD	F	3	S	N	42	68	0,7	78	128	6,1	21	97	0,39	0,47	S
SRD	M	6	S	S	38	52	1,4	58	125	5,6	22	96	0,54	0,93	S
SRD	F	3	N	N	25	86	2,6	103	130	8,3	16	98	2,91	3,97	N
Pinscher	M	2	N	N	47	74	2,5	105	132	6,1	22	99	1,86	2,01	S
SRD	F	4	N	N	54	93	2,8	70	117	6,6	17	106	0,29	0,39	N
SRD	M	8	N	N	27	95	3,8	84	121	7,5	16	113	0,23	0,41	S

Continuação: ANEXO A – DADOS DE CÃES COM HIPOADRENOCORTICISMO COLETADOS ENTRE 2011 E 2018 (I)															
Raça	Sexo	Idade	Linfocitose	Eosinofilia	Ht (%)	Ureia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Glicose (mg/dL)	Sódio (mmol/L)	Potássio (mmol/L)	NA:K	Cloro (mmol/L)	Cortisol basal (µg/dL)	Cortisol pós ACTH (µg/dL)	Acidose
SRD	M	10	S	S	25	81	2,4	61	122	6,3	19	115	0,27	0,39	N
Terrier Brasileiro	F	7	S	S	26	104	3,1	65	107	7,9	13	100	0,1	0,1	S
SRD	M	9	N	N	39	74	3,2	92	138	6,1	23	114	0,21	0,97	N
SRD	M	3	N	N	23	120	3	96	133,2	8,37	15,91	106,8	0,18	0,24	N
Pug	M	6	N	N	31,9	416	6,5	162	127,2	5,19	24,5	102,4	0,25	0,37	N
Maltês	F	9	N	N	30,4	271	5,2	63	131,2	6,15	21,3	107	...	0,27	N
SRD	F	14	N	N	25,4	95	2	95	109,3	6,92	15,79	97	0,14	0,25	N
SRD	F	4	S	N	23,1	364	10,3	50	123,5	7,87	15,7	97	...	0,5	S
SRD	F	2	N	S	47,8	397	3,5	69	141,8	4,85	29,2	96	0,87	1,04	N
Lhasa Apso	F	1	N	N	40,1	104	1,2	67	100,5	9,77	10,2	83,6	...	0,73	N

Fonte: Próprio autor, Londrina, 2019.

ANEXO B – DADOS DE CÃES COM HIPOADRENOCORTICISMO COLETADOS ENTRE 2011 E 2018 (II)

Peso (kg)	Desidratação (%)	Evolução (dias)	Apatia	Anorexia	Êmese	Diarreia	Bradycardia	Tremor	Síncope	Fraqueza	Ca ⁺ (mg/dL)	Colesterol (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	P (mg/dL)	ALB (g/dL)	ALT (U/L)	PT (g/dL)
17,4	10	3	S	S	S	S	S	N	N	S	4,8	114	1,8	20	9
32,6	8	1	S	S	S	S	N	N	N	S	2,3	21	6,4
28,9	8	90	S	N	S	S	S	N	N	S	78	4,7	...	43	6,8
26	10	30	S	N	S	S	N	N	N	S	5,2	92	2,4	54,5	7,9
5,6	8	30	S	S	S	S	S	S	N	S	32	8
5,9	7	120	S	S	N	S	S	S	N	N	88	232	6,2
4,3	12	5	S	N	S	S	N	N	N	S	4,4	123	114	5,4	3,4	183	6,6
5,4	10	14	S	N	S	S	S	N	N	S	2,87	34	5,6
3,8	8	9	S	S	S	S	N	S	N	S	4	...	29	...	2,34	64	7,4
8,5	10	3	N	S	S	N	S	S	N	N	...	104	81	6,9	3,1	78	7,6
3,4	10	60	S	N	S	S	S	N	N	S	3,5	179	2,7	24	7
35,9	10	3	S	N	S	S	N	N	N	S	32	5,62	3,25	47	7,8
18	12	1	N	S	S	S	S	S	N	N	7,2	56	93	6,4	3,6	21	7,7
11	10	5	S	N	S	S	S	S	N	S	5,8	111	3,37	31	8,4
15,1	10	6	S	N	S	S	N	N	N	S	4,6	...	21	3,75	3,9	32	7,4
9,5	8	21	S	S	S	S	S	S	S	S	...	187	2,9	52	8
8,3	12	14	N	N	S	S	N	N	N	N	5,36	2,1	37	7,1
9,5	10	10	S	N	N	S	N	N	N	S	56	5,04	4,1	89	6,6
3,7	10	3	S	S	S	S	S	S	N	S	...	88	123	6,17	3,2	23	8,5
4,6	8	60	N	N	N	N	S	S	N	S	3,72	208	39	5,34	3,04	34	8,2
22	12	14	S	S	S	N	N	N	N	N	4,12	76	37	7,2	3,7	59	5,6
7,9	10	25	S	S	S	S	S	N	N	S	3,8	116	45	5,03	3,26	57	7,2
11,4	10	10	S	S	S	S	S	N	N	S	...	105	42	6,17	1,4	31	6
9,3	8	...	S	S	S	S	S	S	N	S	4,92	138	12	3,89	2,9	83	7,6

Continuação: ANEXO B – DADOS DE CÃES COM HIPOADRENOCORTICISMO COLETADOS ENTRE 2011 E 2018 (II)																	
Peso (kg)	Desidratação (%)	Evolução (dias)	Apatia	Anorexia	Êmese	Diarreia	Bradycardia	Tremor	Síncope	Fraqueza	Ca ⁺ (mg/dL)	Colesterol (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	P (mg/dL)	ALB (g/dL)	ALT (U/L)	PT (g/dL)
...	6	7	N	N	N	N	S	S	S	N	5,96	112	151	7,9	3,3	37	6,9
6	8	7	S	S	S	S	S	S	N	S	5,53	371	...	3,4	3,1	42	8
7,8	8	17	S	S	S	N	N	N	N	N	4,6	5,2	2,1	105	7
4,1	7	60	S	S	S	N	S	N	N	N	1,9	121	6,8
15	7	14	S	S	S	S	N	N	N	S	3,7	1,2	135	5,9
7,3	7	10	S	S	S	N	S	N	N	N	2,1	1,1	82	9,5
6,6	9	4	S	S	S	N	N	N	N	N	2,8	1,1	80	6,6
4,3	7	5	S	S	N	N	S	N	N	N	1,02	35	...	4,6	1,7	41	6,9

Fonte: Próprio autor, Londrina, 2019.

ANEXO C – COMPARAÇÃO DOS DADOS DA CLÍNICA PARTICULAR COM O HV-UEL

	Peso (Kg)	Idade (Anos)	Tempo (Dias)	Raça	SRD	Fêmeas	Castrados	Linfocitose	Eosinofilia	Acidose	Hipocolesterolemia e Hipotrigliceridemia	Hipocalcemia	Hipoalbuminemia
Clínica	13,5	5,4	22,3	64%	36%	60%	56%	48%	36%	44%	44%	85,7%	85,7%
UEL	7,3	5,7	16,7	43%	57%	71,4%	71,4%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	32%	16%

Fonte: Próprio autor, Londrina, 2019.

ANEXO D – VALORES DE REFERÊNCIA PARA CÃES

Exame laboratorial	Valores de referência para cães
HEMOGRAMA	
Hematócrito	37 a 55%
Reticulócitos	10000 a 110000 μ L
Eusínófilos	100 a 1250 mm^3
Linfócitos	1000 a 4800 mm^3
BIOQUÍMICOS	
Creatinina	0,5 a 1,5 mg/dL
Glicose	70 a 110 mg/dL
Ureia	21,4 a 60 mg/dL
Proteína total	6 a 8 g/dL
ALT	17 a 87 U/L
Albumina	2,1 a 4,3 g/dL
Colesterol	135 a 270 mg/dL
Triglicérides	80 a 150 mg/dL
HEMOGASOMETRIA	
Sódio	141,1 a 152,3 mmol/L
Potássio	4,37 a 5,65 mmol/L
Cloro	105 a 115 mmol/L
Cálcio total	9 a 11,3 mg/dL
Cálcio ionizado	4,8 a 6 mg/dL
Fósforo	2,6 a 6,2 mg/dL
PH	7,3 a 7,42
Bicarbonato	18 a 24 mmol/L

Fonte: Adaptado de Kaneko et al., 1998; Feldman et al., 2000; Kaneko et al., 2008.

REFERÊNCIAS:

- FELDMAN, B.F.; ZINKL, J.G.; JAIN, N.C. **Schalm's Veterinary Hematology**, 5. ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 787 p.
- KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. **Clinical biochemistry of domestic animals**, 5. ed. California: Academic, 1998; 932 p.
- KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. **Clinical biochemistry of domestic animals**, 6. ed. California: Academic, 2008; 928 p.

ANEXO E – NORMAS DA REVISTA VETERINÁRNÍ MEDICÍNA

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

The manuscripts have to be submitted on-line from this web page: www.agriculturejournals.cz/web/vetmed/.

The journal publishes original papers, critical review articles and selected case reports in English. All manuscripts should have abstracts (including keywords). The authors are fully responsible for the originality of the paper, its subject and formal correctness.

Manuscript handling fee (for all categories of manuscripts submitted since January 1, 2018): 320 EUR/article or 8 000 CZK (authors from the Czech Republic). The price does not include VAT. See details at www.agriculturejournals.cz/web/vetmed/fees.

Peer review Process Veterinární Medicína uses the double-blind peer review, which means that both authors and reviewers are anonymous to each other throughout the review process.

Manuscript submission The manuscript should be submitted in the form of two main separate text files: **Title page** and the **Manuscript** file (title, abstract, content text, tables and figures). The **templates available on the journals' website** should be used for both of them. **Title page** should include type of the document (original paper, review, case report), manuscript title, names of all authors in order they will be published in the article (in format: First name SURNAME), authors' affiliations, corresponding author email, acknowledgement and funding acknowledgement statement. **Manuscript file** should be blinded:

- The authors are fully responsible for the manuscript (also its revised versions and accompanying letter to reviewers) anonymisation.
- Names of authors, emails and affiliations must be removed.
- Do not mention any acknowledgments or funding acknowledgements.
- Do not add any page headers or footers that would identify you.
- Try to minimize self-citations. If you have cited your own work, make sure you have referred to your own references in the third person, e.g. write "Novak and White (2007)"

have demonstrated”, not “We have previously demonstrated (Novak and White 2007)”.
 – Remove all personal identifiers (properties and personal information, e.g. author of the document, author of last change) from your files such as Microsoft™ Word® documents and other attachments (figures, tables).

Manuscript layout

Kindly use the **Title page** and the **Manuscript** file templates. MS Word (no PDF files), standard size of paper (A4 format). Scientific papers should not exceed 20 000 characters with spaces (including tables, references, and figure captions). Manuscripts have to be spell-checked. References have to be in the correct format for this journal. All references mentioned in the reference list have to be cited in the text, and vice versa. Please submit one file including all tables and figures and also in the figure input file submit each figure separately in proper format and resolution. If any abbreviations are used in the paper, they must be explained appropriately when used for the first time in the text. It is not advisable to use any abbreviation in the paper title or in the abstract. The document must not be formatted in columns, heading styles etc. Lines should be numbered. Graphs should be provided in MS Excel and they should be stored with the original data. Colour figures and photographs must be submitted individually, and not mounted as a plate. Photographs and autotypes should be submitted in high resolution (300 dpi) JPG or TIFF format. All tables, graphs and photos should be numbered in the order in which they are included in the text, using Arabic numerals. The paper's **title** should be short and informative, with no subtitles or numbering of “serial” articles (Part I, Part II etc.) should be used.

The **Abstract** should not exceed 300 words. It must be structured (see www.ease.org.uk/publications/author-guidelines) and should contain important information on methods used to solve the problem, a clear description of results and their statistical significance, and brief and unambiguous conclusions drawn from the work. References and discussion of results should not be included in the abstract. **Keywords** should not repeat nouns used in the title and should describe the problem studied as well as possible.

The **Introduction** section should provide information on the present state of research in the field concerned, provide a hypothesis on which the goal of the study

is based, and the aim itself. References in the text should agree with those in the list of references. It is recommended to include mostly references to papers from peer reviewed periodicals. Grey literature citations (reports, national journals, proceedings etc.) should be limited to a minimum; non-identifiable sources should be avoided. Papers published by one or two authors are to be cited by their names, those published by three or more authors by the name of the first one et al. If more than one paper by the same author/two authors/first author et al. published in the same year are cited, they should be differentiated by YEARA, b, c both in the text and the list of References. Names and year of publication are to be cited by including them in the text directly, e.g. "... as published by Collins (1997)" or citing authors and years of publication in brackets (Collins 1997). Several papers cited together should be arranged according to the year of publication starting with the oldest one (Collins 1997; Chiodini 2000; Hermon-Taylor 2000a; Hermon-Taylor 2000b; Ayele et al. 2001; Grant et al. 2002a; Grant et al. 2002b; Bull et al. 2003). Users of Reference Manager or Endnote can download the specific styles for the citations in text and list of references format used in the journal Veterinarni Medicina. References prepared using Endnote should be carefully checked for correct usage of upper-case letters in e.g. geographical names and gene names (for example, BRCA1 and BRCA2) in titles and journal names.

Material and Methods. All materials, experiments conducted, their extent, conditions and experimental design should be described in detail in this section. In this section of the manuscript, Institutional Animal Care and Use Committees (IACUC) approval ID # must be included. Without it no manuscript will be processed. All original procedures used for the processing of experimental material and all analytical methods used for evaluation should also be detailed. Data verifying the quality of acquired data should be indicated for the methods used. The whole methodology is to be described only if it is an original one, in other cases it is sufficient to cite the author of the method and to mention any particular differences. Methods of statistical processing, including the software used, should also be listed in this section. The SI international system of measurement units should be used.

Results. The results obtained from the experiments including their statistical evaluation should be presented graphically or in tables in this section. The data obtained should be explained/commented without repeating numbers or statistical

significance repeated from graphs or tables.

Discussion. The authors should compare their results objectively with data published by other authors in papers, presented in Introduction. The main findings should be emphasised at the end of Discussion.

References should be arranged in alphabetical order by surnames and initials of authors. The accuracy of spelling and completeness of cited names (e.g. Hackner SG, not Hackner S) should be checked in the Web of Science or PubMed databases. The year of publication (cited in brackets) and the full title of the paper in English with the language of publication in brackets, e.g. (in Czech), should follow. The title of the periodical should be typed in full. Use of the official ISI Journal Citation Reports or Current Contents abbreviations is an alternative but should be used only in exceptional cases. The title "Veterinarni Medicina" is to be used instead of abbreviations such as "Vet Med-Czech". The same applies to other journals cited. In the case of books or proceedings, the title should be followed by the name of the publisher, its location (New York, London etc.) and the total number of pages. Only papers cited in the text should be included in the list of references. All names of authors must be printed in English transcription without national letters. Authors are responsible for the accuracy of their references.

Examples of References:

JOURNAL ARTICLE

Ayele WY, Machackova M, Pavlik I (2001): The transmission and impact of paratuberculosis infection in domestic and wild ruminants. *Veterinarni Medicina* 46, 205–224.

BOOK CHAPTER

Pavlik I, Kaustova J, Falkinham III JO, Kazda J, Shitaye JE (2009): 3.1 Potentially pathogenic, slowly growing mycobacteria. In: Kazda J, Pavlik I, Falkinham III JO, Hruska K (eds): *The Ecology of Mycobacteria: Impact on Animal's and Human's Health*. 1st edn. Springer. 21–79.

BOOK WHOLE (to be cited only exceptionally)

Kazda J, Pavlik I, Falkinham III JO, Hruska K (eds) (2009): *The Ecology of Mycobacteria: Impact on Animal's and Human's Health*. 1st edn. Springer. xviii + 522 p.

<http://www.springer.com/public+health/book/978-1-4020-9412-5>

Proceedings, abstracts, posters, web pages in references should be limited to a few. You may use **Endnote®** (Clarivate Analytics). Download the **Endnote Style** for Veterinarni Medicina. Compliance with these instructions is obligatory for all authors. If a manuscript does not comply exactly with the above requirements, the editorial office will not accept it for a consideration and will return it to the authors without reviewing. The authors are advised to submit an accompanying letter. The Editor-in-Chief decides on the publication of papers, taking into account peer reviews, scientific importance, and recommendations of the **Editorial Board** members.

Manuscripts must be prepared according to the Instructions to Authors. Literature searches, hypotheses, and experimental design, should be prepared by the entire team of researchers involved, before the research is started and not retrospectively. Good laboratory practice and ethical rules must be followed. Manuscripts by authors not having English as their native language should be translated by translators cognisant in the subject matter or assessed by an experienced language editor working in the same research area. Manuscripts containing language errors may be returned to the author for rewriting before peer review and/or before acceptance.

United Kingdom spelling should be used in the manuscripts (e.g. aetiology, caecum, faecal, haematology, utilise). In animal studies, the breed, age, sex, numbers of animals, health state and feeding regimen should be given along with the statement of the institutional Ethics Committee. Animals must be treated in consent with animal care and use regulations of the respective country and any unnecessary suffering, and pain must be prevented. Methods of anaesthesia or euthanasia must be reported.

The journal is protected by copyright held by the publisher after the manuscript has been accepted for publication. Regarding the transfer of rights, the corresponding author assumes responsibility for all authors. **Any conflict of interests must be declared.** It is highly recommended to authors to use **Reporting Guidelines** by EQUATOR Network available at <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/>. For animal pre-clinical studies, the ARRIVE Guidelines therein should be followed. The authors are encouraged to provide an assessment of the manuscript from one or two researchers in the same research field. This option does not substitute the peer review process but it may diminish the risk of submitting a paper not suitable

for further reviewing. If a **revision of a manuscript** following the recommendations of the reviewers is requested, the modified manuscript should be re-submitted within three weeks. The authors can, however request an extension of the re-submission deadline, if necessary. All parts of the manuscript, including tables and figures (even unchanged) must be re-submitted. A detailed reply by the authors to every point of reviewer's recommendations must be attached to the revised manuscript. It is not necessary to accept all requests of the reviewers, but a clear explanation of why reviewers' comments were not accepted, has to be provided. If the deadline for re-submission is missed, the manuscript will be removed from the reviewing process.

The **proofs** must be returned within two days. Only errors originating during preparation of the document for printing can be corrected. No changes in the manuscript after acceptance for publication can be allowed. Papers already "in print", cancelled by the authors or required major revision at proofs, will be charged (320 EUR). One issue of the journal is supplied free of charge to the corresponding author. Free reprints are available at the website <http://www.agriculturejournals.cz/web/vetmed/>.

Self-assessment questions to be answered by the authors before submission of the manuscript: 1. Is the information to be published new, and thus worthy of publication? 2. Is novelty expressed in title and discussed properly in discussion? 3. Is the hypothesis sound and original? 4. Were well designed experiments and appropriate methods used? 5. Is the paper written with the essential clarity? 6. Has the English been validated by a native-speaker knowledgeable about the field? 7. Is the list of references comprehensive, and are all the references relevant? 8. Where appropriate, are the results statistically significant? 9. Are the titles and legends for tables and figures complete and self-explanatory? 10. Were the Instructions to Authors thoroughly followed? Please do not submit the manuscript if any of the above questions has been answered in the negative. While something can be learned from most review processes, the reviewers cannot be expected to provide extensive help with corrections, or to educate the authors.

Template available on the journals' website:

Manuscript type:

(original paper, review, short communication, case report)

Manuscript title**Name Surname^{1*}, Name Surname², ...**¹*Department, Faculty, University name, Town, State*²*Department, Institution name, Town, State*

...

*Corresponding author: email@domain.xyz***Abstract:** Abstract text ...**Number of characters** (including spaces):*(see Instructions for Authors for the max extent of the manuscript)***CHAPTER TITLE****Chapter subtitle**

Text, text, text

References**Tables****Table 1. Table title**

--	--	--	--

ANEXO F – NORMAS DA REVISTA BMC VETERINARY RESEARCH

Preparing main manuscript text

Quick points:

- Use double line spacing
- Include line and page numbering
- Use SI units: Please ensure that all special characters used are embedded in the text, otherwise they will be lost during conversion to PDF
- Do not use page breaks in your manuscript

File formats

The following word processor file formats are acceptable for the main manuscript document:

- Microsoft word (DOC, DOCX)
- Rich text format (RTF)
- TeX/LaTeX (use BioMed Central's TeX template)

Please note: editable files are required for processing in production. If your manuscript contains any non-editable files (such as PDFs) you will be required to re-submit an editable file when you submit your revised manuscript, or after editorial acceptance in case no revision is necessary.

Additional information for TeX/LaTeX users

Please use BioMed Central's TeX template and BibTeX stylefile if you use TeX format. Submit your references using either a bib or bbl file. When submitting TeX submissions, please submit both your TeX file and your bib/bbl file as manuscript files. Please also convert your TeX file into a PDF (please do not use a DIV file) and submit this PDF as a supplementary file with the name 'Reference PDF'. This PDF will be used by our production team as a reference point to check the layout of the article as the author intended. The Editorial Manager system checks for any errors in the TeX files. If an error is present then the system PDF will display LaTeX code and highlight and explain the error in a section beginning with an exclamation mark (!). All relevant editable source files must be uploaded during the submission process. Failing to submit these source files will cause unnecessary delays in the production process.

Style and language

For editors and reviewers to accurately assess the work presented in your manuscript you need to ensure the English language is of sufficient quality to be understood. If you need help with writing in English you should consider:

- Visiting the English language tutorial which covers the common mistakes when writing in English.
- Asking a colleague who is a native English speaker to review your manuscript for clarity.
- Using a professional language editing service where editors will improve the English to ensure that your meaning is clear and identify problems that require your review. Two such services are provided by our affiliates Nature Research Editing Service and American Journal Experts. BMC authors are entitled to a 10% discount on their first submission to either of these services. To claim 10% off English editing from Nature Research Editing Service, [click here](#). To claim 10% off American Journal Experts, [click here](#). Please note that the use of a language editing service is not a requirement for publication in the journal and does not imply or guarantee that the article will be selected for peer review or accepted.

Data and materials

For all journals, BioMed Central strongly encourages all datasets on which the conclusions of the manuscript rely to be either deposited in publicly available repositories (where available and appropriate) or presented in the main paper or additional supporting files, in machine-readable format (such as spread sheets rather than PDFs) whenever possible. Please see the list of recommended repositories in our editorial policies. For some journals, deposition of the data on which the conclusions of the manuscript rely is an absolute requirement. Please check the Instructions for Authors for the relevant journal and article type for journal specific policies.

For all manuscripts, information about data availability should be detailed in an 'Availability of data and materials' section. For more information on the content of this section, please see the Declarations section of the relevant journal's Instruction for Authors. For more information on BioMed Centrals policies on data availability, please see our [editorial policies].

Formatting the 'Availability of data and materials' section of your manuscript

The following format for the 'Availability of data and materials' section of your manuscript should be used: "The dataset(s) supporting the conclusions of this article is(are) available in the [repository name] repository, [unique persistent identifier and hyperlink to dataset(s) in http:// format]." The following format is required when data are included as additional files: "The dataset(s) supporting the conclusions of this article is(are) included within the article (and its additional file(s))."

BioMed Central endorses the Force 11 Data Citation Principles and requires that all publicly available datasets be fully referenced in the reference list with an accession number or unique identifier such as a DOI. For databases, this section should state the web/ftp address at which the database is available and any restrictions to its use by non-academics.

For software, this section should include:

- Project name: e.g. My bioinformatics project
- Project home page: e.g. <http://sourceforge.net/projects/mged>
- Archived version: DOI or unique identifier of archived software or code in repository (e.g. enodo)
 - Operating system(s): e.g. Platform independent
 - Programming language: e.g. Java
 - Other requirements: e.g. Java 1.3.1 or higher, Tomcat 4.0 or higher
 - License: e.g. GNU GPL, FreeBSD etc.
 - Any restrictions to use by non-academics: e.g. licence needed

Information on available repositories for other types of scientific data, including clinical data, can be found in our editorial policies.

References

See our editorial policies for author guidance on good citation practice. Please check the submission guidelines for the relevant journal and article type.

What should be cited?

Only articles, clinical trial registration records and abstracts that have been published or are in press, or are available through public e-print/preprint servers, may be cited. Unpublished abstracts, unpublished data and personal communications should not be included in the reference list, but may be included in the text and referred to as "unpublished observations" or "personal communications" giving the names of the involved researchers. Obtaining permission to quote personal communications and

unpublished data from the cited colleagues is the responsibility of the author. Footnotes are not allowed, but endnotes are permitted. Journal abbreviations follow Index Medicus/MEDLINE. Any in press articles cited within the references and necessary for the reviewers' assessment of the manuscript should be made available if requested by the editorial office.

How to format your references

Please check the Instructions for Authors for the relevant journal and article type for examples of the relevant reference style.

Web links and URLs: All web links and URLs, including links to the authors' own websites, should be given a reference number and included in the reference list rather than within the text of the manuscript. They should be provided in full, including both the title of the site and the URL, as well as the date the site was accessed, in the following format:

The Mouse Tumor Biology Database. <http://tumor.informatics.jax.org/mtbwi/index.do>. Accessed 20 May 2013. If an author or group of authors can clearly be associated with a web link, such as for weblogs, then they should be included in the reference. Authors may wish to make use of reference management software to ensure that reference lists are correctly formatted.

Preparing figures

When preparing figures, please follow the formatting instructions below.

- Figures should be numbered in the order they are first mentioned in the text, and uploaded in this order. Multi-panel figures (those with parts a, b, c, d etc.) should be submitted as a single composite file that contains all parts of the figure.
- Figures should be uploaded in the correct orientation.
- Figure titles (max 15 words) and legends (max 300 words) should be provided in the main manuscript, not in the graphic file.
- Figure keys should be incorporated into the graphic, not into the legend of the figure.
- Each figure should be closely cropped to minimize the amount of white space surrounding the illustration. Cropping figures improves accuracy when placing the figure in combination with other elements when the accepted manuscript is prepared for publication on our site. For more information on individual figure file formats, see our detailed instructions.

- Individual figure files should not exceed 10 MB. If a suitable format is chosen, this file size is adequate for extremely high quality figures.

- **Please note that it is the responsibility of the author(s) to obtain permission from the copyright holder to reproduce figures (or tables) that have previously been published elsewhere.** In order for all figures to be open access, authors must have permission from the rights holder if they wish to include images that have been published elsewhere in non open access journals. Permission should be indicated in the figure legend, and the original source included in the reference list.

Figure file types

We accept the following file formats for figures:

- EPS (suitable for diagrams and/or images)
- PDF (suitable for diagrams and/or images)
- Microsoft Word (suitable for diagrams and/or images, figures must be a single page)
- PowerPoint (suitable for diagrams and/or images, figures must be a single page)
- TIFF (suitable for images)
- JPEG (suitable for photographic images, less suitable for graphical images)
- PNG (suitable for images)
- BMP (suitable for images)
- CDX (ChemDraw - suitable for molecular structures)

For information and suggestions of suitable file formats for specific figure types, please see our author academy.

Figure size and resolution

Figures are resized during publication of the final full text and PDF versions to conform to the BioMed Central standard dimensions, which are detailed below.

Figures on the web:

- width of 600 pixels (standard), 1200 pixels (high resolution).

Figures in the final PDF version:

- width of 85 mm for half page width figure
- width of 170 mm for full page width figure
- maximum height of 225 mm for figure and legend

- image resolution of approximately 300 dpi (dots per inch) at the final size
- Figures should be designed such that all information, including text, is legible at these dimensions. All lines should be wider than 0.25 pt when constrained to standard figure widths. All fonts must be embedded.

Figure file compression

- Vector figures should if possible be submitted as PDF files, which are usually more compact than EPS files.
- TIFF files should be saved with LZW compression, which is lossless (decreases file size without decreasing quality) in order to minimize upload time.
- JPEG files should be saved at maximum quality.
- Conversion of images between file types (especially lossy formats such as JPEG) should be kept to a minimum to avoid degradation of quality.

If you have any questions or are experiencing a problem with figures, please contact the customer service team at info@biomedcentral.com.

Preparing tables

When preparing tables, please follow the formatting instructions below.

- Tables should be numbered and cited in the text in sequence using Arabic numerals (i.e. Table 1, Table 2 etc.).
- Tables less than one A4 or Letter page in length can be placed in the appropriate location within the manuscript.
- Tables larger than one A4 or Letter page in length can be placed at the end of the document text file. Please cite and indicate where the table should appear at the relevant location in the text file so that the table can be added in the correct place during production.
- Larger datasets, or tables too wide for A4 or Letter landscape page can be uploaded as additional files. Please see [below] for more information.
- Tabular data provided as additional files can be uploaded as an Excel spreadsheet (.xls) or comma separated values (.csv). Please use the standard file extensions.
- Table titles (max 15 words) should be included above the table, and legends (max 300 words) should be included underneath the table.
- Tables should not be embedded as figures or spreadsheet files, but should be formatted using 'Table object' function in your word processing program.

- Color and shading may not be used. Parts of the table can be highlighted using superscript, numbering, lettering, symbols or bold text, the meaning of which should be explained in a table legend.
- Commas should not be used to indicate numerical values.

If you have any questions or are experiencing a problem with tables, please contact the customer service team at info@biomedcentral.com.

Preparing additional files

As the length and quantity of data is not restricted for many article types, authors can provide datasets, tables, movies, or other information as additional files. All Additional files will be published along with the accepted article. Do not include files such as patient consent forms, certificates of language editing, or revised versions of the main manuscript document with tracked changes. Such files, if requested, should be sent by email to the journal's editorial email address, quoting the manuscript reference number. Please do not send completed patient consent forms unless requested. Results that would otherwise be indicated as "data not shown" should be included as additional files. Since many web links and URLs rapidly become broken, BioMed Central requires that supporting data are included as additional files, or deposited in a recognized repository. Please do not link to data on a personal/departmental website. Do not include any individual participant details. The maximum file size for additional files is 20 MB each, and files will be virus-scanned on submission. Each additional file should be cited in sequence within the main body of text.

RESEARCH ARTICLE

Criteria

Research articles should report on original primary research, but may report on systematic reviews of published research provided they adhere to the appropriate reporting guidelines which are detailed in our editorial policies. Please note that non-commissioned pooled analyses of selected published research will not be considered.

BMC Veterinary Research strongly encourages that all datasets on which the conclusions of the paper rely should be available to readers. We encourage authors to ensure that their datasets are either deposited in publicly available repositories (where available and appropriate) or presented in the main manuscript or additional supporting files whenever possible. Please see Springer Nature's information on recommended

repositories. Where a widely established research community expectation for data archiving in public repositories exists, submission to a community-endorsed, public repository is mandatory. A list of data where deposition is required, with the appropriate repositories, can be found on the Editorial Policies Page.

Authors who need help depositing and curating data may wish to consider uploading their data to Springer Nature's Data Support Services or contacting our Research Data Support Helpdesk. Springer Nature's Data Support Services provide data deposition and curation to help authors follow good practice in sharing and archiving of research data. The services provide secure and private submission of data files, which are curated and managed by the Springer Nature Research Data team for public release, in agreement with the submitting author. These services are provided in partnership with figshare. Checks are carried out as part of a submission screening process to ensure that researchers who should use a specific community-endorsed repository are advised of the best option for sharing and archiving their data. Use of the Data Support Services is optional and does not imply or guarantee that a manuscript will be accepted.

Preparing your manuscript

The information below details the section headings that you should include in your manuscript and what information should be within each section. Please note that your manuscript must include a 'Declarations' section including all of the subheadings (please see below for more information).

Title page

The title page should:

- present a title that includes, if appropriate, the study design
- list the full names and institutional addresses for all authors
 - if a collaboration group should be listed as an author, please list the Group name as an author. If you would like the names of the individual members of the Group to be searchable through their individual PubMed records, please include this information in the "Acknowledgements" section in accordance with the instructions below
- indicate the corresponding author

Abstract

The Abstract should not exceed 350 words. Please minimize the use of abbreviations and do not cite references in the abstract. The abstract must include the following separate sections:

- **Background:** the context and purpose of the study
- **Results:** the main findings
- **Conclusions:** a brief summary and potential implications

Keywords

Three to ten keywords representing the main content of the article.

Background

The Background section should explain the background to the study, its aims, a summary of the existing literature and why this study was necessary.

Results

This should include the findings of the study including, if appropriate, results of statistical analysis which must be included either in the text or as tables and figures.

Discussion

For research articles this section should discuss the implications of the findings in context of existing research and highlight limitations of the study. For study protocols and methodology manuscripts this section should include a discussion of any practical or operational issues involved in performing the study and any issues not covered in other sections.

Conclusions

This should state clearly the main conclusions and provide an explanation of the importance and relevance of the study to the field.

Methods

The methods section should include:

- the aim, design and setting of the study
- the characteristics of participants or description of materials
- a clear description of all processes, interventions and comparisons.

Generic names should generally be used. When proprietary brands are used in research, include the brand names in parentheses

- the type of statistical analysis used, including a power calculation if appropriate

List of abbreviations

If abbreviations are used in the text they should be defined in the text at first use, and a list of abbreviations can be provided.

Declarations

All manuscripts must contain the following sections under the heading 'Declarations':

- Ethics approval and consent to participate
- Consent for publication
- Availability of data and material
- Competing interests
- Funding
- Authors' contributions
- Acknowledgements
- Authors' information (optional)

Please see below for details on the information to be included in these sections.

If any of the sections are not relevant to your manuscript, please include the heading and write 'Not applicable' for that section.

Ethics approval and consent to participate

Manuscripts reporting studies involving human participants, human data or human tissue must:

- Include a statement on ethics approval and consent (even where the need for approval was waived)
- Include the name of the ethics committee that approved the study and the committee's reference number if appropriate

Studies involving animals must include a statement on ethics approval. See our editorial policies for more information. If your manuscript does not report on or involve the use of any animal or human data or tissue, please state "Not applicable" in this section.

Consent for publication

If your manuscript contains any individual person's data in any form (including any individual details, images or videos), consent for publication must be obtained from that person, or in the case of children, their parent or legal guardian. All presentations of case reports must have consent for publication. You can use your institutional

consent form or our consent form if you prefer. You should not send the form to us on submission, but we may request to see a copy at any stage (including after publication). See our editorial policies for more information on consent for publication. If your manuscript does not contain data from any individual person, please state “Not applicable” in this section.

Availability of data and materials

All manuscripts must include an ‘Availability of data and materials’ statement. Data availability statements should include information on where data supporting the results reported in the article can be found including, where applicable, hyperlinks to publicly archived datasets analysed or generated during the study. By data we mean the minimal dataset that would be necessary to interpret, replicate and build upon the findings reported in the article. We recognise it is not always possible to share research data publicly, for instance when individual privacy could be compromised, and in such instances data availability should still be stated in the manuscript along with any conditions for access.

Data availability statements can take one of the following forms (or a combination of more than one if required for multiple datasets):

- The datasets generated and/or analysed during the current study are available in the [NAME] repository, [PERSISTENT WEB LINK TO DATASETS]
- The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.
- All data generated or analysed during this study are included in this published article [and its supplementary information files].
- The datasets generated and/or analysed during the current study are not publicly available due [REASON WHY DATA ARE NOT PUBLIC] but are available from the corresponding author on reasonable request.
- Data sharing is not applicable to this article as no datasets were generated or analysed during the current study.
- The data that support the findings of this study are available from [third party name] but restrictions apply to the availability of these data, which were used under license for the current study, and so are not publicly available. Data are however available from the authors upon reasonable request and with permission of [third party name].

- Not applicable. If your manuscript does not contain any data, please state 'Not applicable' in this section. More examples of template data availability statements, which include examples of openly available and restricted access datasets, are available here.

BioMed Central also requires that authors cite any publicly available data on which the conclusions of the paper rely in the manuscript. Data citations should include a persistent identifier (such as a DOI) and should ideally be included in the reference list. Citations of datasets, when they appear in the reference list, should include the minimum information recommended by DataCite and follow journal style. Dataset identifiers including DOIs should be expressed as full URLs. For example:

Hao Z, AghaKouchak A, Nakhjiri N, Farahmand A. Global integrated drought monitoring and prediction system (GIDMaPS) data sets. figshare. 2014. <http://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.853801>

With the corresponding text in the Availability of data and materials statement:
The datasets generated during and/or analysed during the current study are available in the [NAME] repository, [PERSISTENT WEB LINK TO DATASETS].^[Reference number]

Competing interests

All financial and non-financial competing interests must be declared in this section. See our editorial policies for a full explanation of competing interests. If you are unsure whether you or any of your co-authors have a competing interest please contact the editorial office. Please use the authors initials to refer to each authors' competing interests in this section. If you do not have any competing interests, please state "The authors declare that they have no competing interests" in this section.

Funding

All sources of funding for the research reported should be declared. The role of the funding body in the design of the study and collection, analysis, and interpretation of data and in writing the manuscript should be declared.

Authors' contributions

The individual contributions of authors to the manuscript should be specified in this section. Guidance and criteria for authorship can be found in our editorial policies. Please use initials to refer to each author's contribution in this section, for example: "FC analyzed and interpreted the patient data regarding the hematological disease and the transplant. RH performed the histological examination of the kidney, and was a

major contributor in writing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript."

Acknowledgements

Please acknowledge anyone who contributed towards the article who does not meet the criteria for authorship including anyone who provided professional writing services or materials. Authors should obtain permission to acknowledge from all those mentioned in the Acknowledgements section. See our editorial policies for a full explanation of acknowledgements and authorship criteria. If you do not have anyone to acknowledge, please write "Not applicable" in this section.

Group authorship (for manuscripts involving a collaboration group): if you would like the names of the individual members of a collaboration Group to be searchable through their individual PubMed records, please ensure that the title of the collaboration Group is included on the title page and in the submission system and also include collaborating author names as the last paragraph of the "Acknowledgements" section. Please add authors in the format First Name, Middle initial(s) (optional), Last Name. You can add institution or country information for each author if you wish, but this should be consistent across all authors. Please note that individual names may not be present in the PubMed record at the time a published article is initially included in PubMed as it takes PubMed additional time to code this information.

Authors' information

This section is optional. You may choose to use this section to include any relevant information about the author(s) that may aid the reader's interpretation of the article, and understand the standpoint of the author(s). This may include details about the authors' qualifications, current positions they hold at institutions or societies, or any other relevant background information. Please refer to authors using their initials. Note this section should not be used to describe any competing interests.

Endnotes

Endnotes should be designated within the text using a superscript lowercase letter and all notes (along with their corresponding letter) should be included in the Endnotes section. Please format this section in a paragraph rather than a list.

References

Examples of the Vancouver reference style are shown below. See our editorial policies for author guidance on good citation practice.

Web links and URLs: All web links and URLs, including links to the authors' own websites, should be given a reference number and included in the reference list rather than within the text of the manuscript. They should be provided in full, including both the title of the site and the URL, as well as the date the site was accessed, in the following format: The Mouse Tumor Biology Database. <http://tumor.informatics.jax.org/mtbwi/index.do>. Accessed 20 May 2013. If an author or group of authors can clearly be associated with a web link, such as for weblogs, then they should be included in the reference.

Example reference style:

Article within a journal

Smith JJ. The world of science. *Am J Sci*. 1999;36:234-5.

Article within a journal (no page numbers)

Rohrmann S, Overvad K, Bueno-de-Mesquita HB, Jakobsen MU, Egeberg R, Tjønneland A, et al. Meat consumption and mortality - results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *BMC Medicine*. 2013;11:63.

Article within a journal by DOI

Slifka MK, Whitton JL. Clinical implications of dysregulated cytokine production. *Dig J Mol Med*. 2000; doi:10.1007/s801090000086.

Article within a journal supplement

Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan. *Blood* 1979;59 Suppl 1:26-32.

Book chapter, or an article within a book

Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. In: Bourne GH, Danielli JF, Jeon KW, editors. *International review of cytology*. London: Academic; 1980. p. 251-306.

OnlineFirst chapter in a series (without a volume designation but with a DOI)

Saito Y, Hyuga H. Rate equation approaches to amplification of enantiomeric excess and chiral symmetry breaking. *Top Curr Chem*. 2007. doi:10.1007/128_2006_108.

Complete book, authored

Blenkinsopp A, Paxton P. Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illness. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 1998.

Online document

Doe J. Title of subordinate document. In: The dictionary of substances and their effects. Royal Society of Chemistry. 1999. [http://www.rsc.org/dose/title of subordinate document](http://www.rsc.org/dose/title_of_subordinate_document). Accessed 15 Jan 1999.

Online database

Healthwise Knowledgebase. US Pharmacopeia, Rockville. 1998. <http://www.healthwise.org>. Accessed 21 Sept 1998.

Supplementary material/private homepage

Doe J. Title of supplementary material. 2000. <http://www.privatehomepage.com>. Accessed 22 Feb 2000.

University site

Doe, J: Title of preprint. <http://www.uni-heidelberg.de/mydata.html> (1999). Accessed 25 Dec 1999.

FTP site

Doe, J: Trivial HTTP, RFC2169. <ftp://ftp.isi.edu/in-notes/rfc2169.txt> (1999). Accessed 12 Nov 1999.

Organization site

ISSN International Centre: The ISSN register. <http://www.issn.org> (2006). Accessed 20 Feb 2007.

Dataset with persistent identifier

Zheng L-Y, Guo X-S, He B, Sun L-J, Peng Y, Dong S-S, et al. Genome data from sweet and grain sorghum (*Sorghum bicolor*). GigaScience Database. 2011. <http://dx.doi.org/10.5524/100012>.