

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
RESIDÊNCIA EM CLÍNICA MÉDICA DE PEQUENOS ANIMAIS

**MIELINÓLISE OSMÓTICA TALÂMICA APÓS MANEJO DE CRISE DE
HIPOADRENOCORTICISMO PRIMÁRIO**

Autor: Érico Haas Pires

PORTO ALEGRE

2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
RESIDÊNCIA EM CLÍNICA MÉDICA DE PEQUENOS ANIMAIS

**MIELINÓLISE OSMÓTICA TALÂMICA APÓS MANEJO DE CRISE DE
HIPOADRENOCORTICISMO PRIMÁRIO**

Autor: Érico Haas Pires

Orientador: Prof. Álan Gomes Pöpl

Trabalho apresentado à Faculdade de veterinária como requisito parcial para obtenção de título de especialista em clínica médica de pequenos animais.

PORTO ALEGRE

2020

CIP - Catalogação na Publicação

Pires, Érico Haas
Mielinólise Osmótica Talâmica Após Manejo de Crise
de Hipoadrenocorticismo Primário / Érico Haas Pires.
-- 2020.
51 f.
Orientador: Alan Gomes Pöppl.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Veterinária, Residência em Clínica Médica de
Pequenos Animais, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Mielinólise Osmótica. 2. Hipoadrenocorticismo
Primário. 3. Mineralocorticoides. 4. Glicocorticoides.
5. Ressonância Magnética. I. Pöppl, Alan Gomes,
orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS:

Agradeço primeiramente à família, principalmente pai (que estaria fazendo aniversário no dia da apresentação deste trabalho), mãe e irmãos.

Às colegas clínicas que entraram comigo na residência (Carolina, Débora, Izadora, Kahena e Sheron) e que logo de início formaram junto comigo um grupo muito forte de amizade.

Às colegas clínicas que entraram um ano depois (Cecília, Daniela, Daniele, Nádia, Pâmela e Taís), especialmente à Daniela e Tais que ajudaram muito no momento mais difícil deste período.

A todos e todas colegas de todas as áreas da residência, especialmente as R2 da clínica, Bruna Zanotto, Giovana, Guilherme, Haiumy, Isabella, Stephanie, Tássia, entre outras pessoas.

Agradeço à Keylla por tudo de bom que aconteceu e acima de tudo por todo o afeto.

Agradeço também às pessoas que realizaram o estágio curricular no hospital durante estes dois anos e ajudaram de alguma forma, principalmente à Barbara Cunha, que se tornou uma das principais pessoas para mim e espero que continue sendo.

Às técnicas do HCV, especialmente Gabriela Ledur, Marcele, Paula Gonzalez e Tatiane Mottim, por todas as ajudas e toda a paciência durante este período.

Às amigas de fora do HCV que seguem firmes com o passar dos anos, especialmente Gabrielle Machado e João e Adriano, dois amigos de quase duas décadas atrás.

Finalmente, agradeço ao professor Alan Gomes Pöppl pela orientação neste trabalho.

RESUMO

O hipoadrenocorticismo primário (PHA) é uma condição pouco frequente na rotina clínica, e dentre suas manifestações clássicas, a deficiente função mineralocorticoide promove distúrbio eletrolítico associado a hiponatremia e hipercalemia. Na presença de hiponatremia, uma suplementação rápida de sódio oferece risco de indução de mielinólise osmótica, sendo a região pontina mais suscetível. Este trabalho tem como objetivo descrever um caso de provável síndrome de mielinólise osmótica talâmica após terapia em fêmea West White Highland Terrier de 2 anos em crise de PHA. A paciente foi atendida no HCV/UFRGS com diagnóstico presuntivo de hipoadrenocorticismo, e já estava recebendo terapia com prednisolona, ranitidina e omeprazol. A dose da prednisolona foi considerada elevada, sendo, portanto, iniciada redução gradual da mesma. Trinta e seis horas após redução da dose, a canina apresentou gastroenterite severa e foi internada em clínica particular, onde recebeu fluidoterapia com solução de NaCl à 0,9%, juntamente com gastroprotetores, prednisolona e fludrocortisona. Após três dias, recebeu alta e, depois de quatro dias em casa, iniciou quadro neurológico, caracterizado por tetraparesia pouco ambulatória, déficits proprioceptivos e redução de reflexos de nervos cranianos. No exame de ressonância magnética, foram documentadas duas lesões circulares intra axiais, distribuídas de forma extremamente simétrica, uma em tálamo esquerdo e outra em tálamo direito. A paciente voltou a ficar internada e apresentou melhora dos sinais neurológicos frente a manutenção da terapia com prednisolona e fludrocortisona. O trabalho evidencia a importância da confirmação hormonal do diagnóstico e da avaliação eletrolítica em pacientes com PHA, os riscos da suplementação excessiva de sódio, e que a terapia padrão de suplementação de glicocorticoides aparentemente é suficiente para auxiliar na recuperação neurológica dos pacientes que sofrem mielinólise osmótica.

Palavras-chave: Síndrome de Addison, hiponatremia, mineralocorticoide, glicocorticoide, ressonância magnética.

ABSTRACT

Primary hypoadrenocorticism (PHA) is a rare condition in small animal medicine. Among its classic manifestations, mineralocorticoid function deficiency leads to electrolytical disturbances associated with hyponatremia and hyperkalemia. In the presence of hyponatremia, a quick sodium supplementation offers a risk of osmotic myelinolysis syndrome, being central pontine region more susceptible. The aim of this work is to report a possible thalamic osmotic myelinolysis syndrome in a 3 years old female West White Highland Terrier in PHA crisis. The patient was brought to the HCV/UFRGS with a hypoadrenocorticism presumptive diagnosis already being treated with prednisolone, ranitidine, omeprazole. The prednisolone dose (1mg/kg, VO, bid) was considered too high, and then a gradual reduction scheme was started. However, after 36 hours the patient showed a severe gastroenteritis with hematoquesia, being then interned in a particular clinical facility. The patient received NaCl 0.9% intravenously and gastric protectors associated with dexamethasone initially followed by prednisolone and fludrocortisone. The animal was discharged from the facility after three days; however, after four days at home started to show neurologic abnormalities characterized by little ambulatory tetraparesis, proprioceptive deficits in the four legs and reduction in cranial nerves reflexes. At magnetic resonance imaging two symmetric and circular lesions within left and right thalamus were documented suggesting osmotic myelinolysis. The patient was kept admitted at the clinic until neurological recovery was documented while therapy with prednisolone and fludrocortisone was continued. This case report evidences the importance of a hormonal diagnostic confirmation and electrolytic evaluation before starting PHA therapy, as well as the risk of a quick serum sodium elevation. Moreover, emphasizes that probably standard glucocorticoid replacement therapy is enough to help neurologic recover of dogs that suffer osmotic myelinolysis syndrome.

Key-words: *Addison's disease, hyponatremia, mineralocorticoid, glucocorticoid, magnetic resonance imaging*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	FISIOLOGIA DAS GLÂNDULAS ADRENAIS	10
3	INSUFICIÊNCIA ADRENOCORTICAL	10
3.1	Hipoadrenocorticismo Primário	11
3.1.1	Apresentação clínica.....	11
3.1.2	Sinais clínicos.....	12
3.1.3	Exames de triagem.....	13
3.1.3.1	<i>Hematologia</i>	13
3.1.3.2	<i>Bioquímica sérica</i>	14
3.1.3.3	<i>Radiografias</i>	17
3.1.3.4	<i>Ultrassonografia abdominal</i>	17
3.1.4	Diagnóstico hormonal.....	17
3.1.4.1	<i>Teste de estimulação com ACTH</i>	17
3.1.4.2	<i>Mensuração do ACTH endógeno</i>	19
3.1.4.3	<i>Mensuração sérica da aldosterona</i>	19
3.1.4.4	<i>Mensuração sérica do cortisol basal</i>	20
3.1.4.5	<i>Relação cortisol/ACTH</i>	20
3.1.5	Tratamento.....	21
3.1.5.1	<i>Tratamento da crise Addisoniana</i>	21
3.1.5.2	<i>Mielinólise osmótica secundária a terapia do hipoadrenocorticismo</i>	23
3.1.5.3	<i>Tratamento de manutenção</i>	25
3.2	Hipoadrenocorticismo Secundário	27
3.3	Prognóstico	28
4	MATERIAL E MÉTODOS	29
5	CONCLUSÕES	48
	REFERÊNCIAS	49

1 INTRODUÇÃO

O termo insuficiência adrenocortical, também denominada hipoadrenocorticismo, inclui qualquer condição na qual a secreção de esteroides pela glândula adrenal está abaixo das necessidades do organismo do animal. Suas duas principais formas são a insuficiência adrenocortical primária, que ocorre devido a lesões ou processos patológicos na glândula adrenal, e a secundária, que ocorre devido à secreção insuficiente de ACTH pela glândula pituitária (GALAC et al., 2010).

Apesar da doença ser causada, na maioria dos casos, por destruição gradual da glândula, os sinais clínicos podem ocorrer de forma aguda, crônica ou intermitente. (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). A maioria dos pacientes com hipoadrenocorticismo apresenta letargia, perda de apetite e perda de peso. Vômito e diarreia também são comumente relatados, podendo haver hematêmese, hematoquesia ou melena. Alguns cães apresentam fraqueza generalizada dos quatro membros, ou apenas dos membros torácicos. Além disso, há também indivíduos que apresentam megaloesôfago (LATHAN, 2013). Poliúria, polidipsia e dor abdominal também podem ser observados (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Estes sinais clínicos são inespecíficos, sendo necessária a realização do teste de estimulação com ACTH para confirmação do diagnóstico (LATHAN, 2013).

A abordagem do tratamento para o hipoadrenocorticismo depende se o paciente está em uma crise Addisoniana ou se apresenta sinais clínicos crônicos e não demanda terapia aguda (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Animais que chegam para atendimento em choque hipovolêmico e suspeita de hipoadrenocorticismo devem receber tratamento sem esperar o resultado de exames laboratoriais (GALAC et al., 2010), pois o início rápido da terapia é fundamental para as chances de sobrevivência do paciente, especialmente em casos nos quais há alterações eletrolíticas severas (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). A fluidoterapia deve ser iniciada imediatamente em pacientes que se apresentam com suspeita de crise relacionada ao hipoadrenocorticismo (CHURCH, 2012). Caso a correção da hiponatremia seja feita muito rapidamente, existe o risco de doença neurológica estrutural e mielinólise osmótica, caracterizada por uma variedade de sinais neurológicos reversíveis (MAC MILLAN, 2003). Portanto, devido ao potencial risco de alterações

relacionadas ao sistema nervoso, a concentração de sódio circulante deve ser monitorada rigorosamente (CHURCH, 2012).

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre hipoadrenocorticism, além de descrever um caso de mielinólise osmótica talâmica em um cão com esta doença.

2 FISIOLOGIA DAS GLÂNDULAS ADRENAIS

As glândulas adrenais são formadas pela região medular, que secreta catecolaminas, e pela região cortical, que secreta glicocorticoides, mineralocorticoides e andrógenos. Em cães e gatos, os principais produtos secretados por estas glândulas são cortisol, aldosterona e os andrógenos: androstenediona e deidroepiandrosterona (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

Na avaliação histológica da região cortical da glândula adrenal, é possível observar três zonas distintas: a glomerulosa, a fasciculada e a reticular. As células da zona glomerulosa produzem mineralocorticoides e, devido à sua deficiência de atividade da enzima 17 α -hidroxilase, são incapazes de produzir cortisol ou andrógenos. Nas zonas reticular e fasciculada ocorre a produção de glicocorticoides e de andrógenos (GALAC et al., 2010). O cortisol é o principal glicocorticoide endógeno, enquanto a aldosterona é o principal mineralocorticoide endógeno (CHURCH, 2012).

O cortisol possui ação em quase todas as células do corpo, e suas funções incluem estimulação da gliconeogênese e eritropoiese, manutenção da integridade da mucosa gastrointestinal, supressão da resposta inflamatória, manutenção da pressão sanguínea e contratilidade cardíaca. O requerimento de cortisol é aumentado em situações de estresse. A liberação do cortisol pelo córtex adrenal é controlada pelo hormônio adrenocorticotrófico, o ACTH (LATHAN et al., 2013).

As principais ações da aldosterona são a conservação de sódio e água, e excreção de potássio e íons hidrogênio no túbulo renal distal (LATHAN, 2013). A secreção deste hormônio é regulada pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona, pela concentração plasmática de potássio e, em menor grau, pela concentração plasmática de sódio e ACTH (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

3 INSUFICIÊNCIA ADRENOCORTICAL

O termo insuficiência adrenocortical, também denominada de hipoadrenocorticismo (HipoA) inclui qualquer condição na qual a secreção de esteroides pela glândula adrenal está abaixo das necessidades do organismo do animal. Suas duas principais formas são a insuficiência adrenocortical primária, que ocorre devido a lesões ou processos patológicos na glândula adrenal, e a secundária, que ocorre devido à secreção insuficiente de ACTH pela glândula pituitária (GALAC et al., 2010). Um

trabalho recente sugere que o hipoadrenocorticismismo seja classificado em seis categorias. A primeira inclui os pacientes com a forma típica da doença, que apresentam alteração primária nas glândulas adrenais levando à produção insuficiente de cortisol e aldosterona e sinais clínicos relacionados à estas deficiências hormonais, incluindo alterações eletrolíticas. Outras duas categorias incluem os pacientes com hipoadrenocorticismismo secundário de ocorrência natural e os indivíduos com a doença sendo causada por iatrogenia, sendo que ambos os grupos não apresentam alterações eletrolíticas. Além disso, há os grupos que incluem animais com hipoadrenocorticismismo primário com deficiência na produção de aldosterona, mas sem alterações eletrolíticas; cães com a doença primária e insuficiência na produção de aldosterona, mas sem alterações eletrolíticas e, por fim, indivíduos com hipoadrenocorticismismo primário, mas que possuem glândulas capazes de produzir e secretar aldosterona em concentrações fisiológicas (SHIEL & MOONEY, 2019).

3.1 Hipoadrenocorticismismo Primário

A forma primária de hipoadrenocorticismismo corresponde à mais de 95% dos casos desta doença (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). É resultante da destruição de mais de 90% do córtex da glândula. A maioria dos casos ocorre possivelmente devido à destruição imunomediada do córtex adrenal (LATHAN et al., 2013). A doença também pode ocorrer de forma temporária ou permanente em cães com hiperadrenocorticismismo tratados com mitotano ou trilostano (BRADOCK et al., 2003; CHAPMAN et al., 2004). A destruição glandular tipicamente leva à deficiência absoluta de glicocorticoides e mineralocorticoides, juntamente com níveis elevados de ACTH plasmático, devido à ausência de *feedback* negativo no hipotálamo e hipófise (GALAC et al., 2010). Existem casos nos quais apenas as zonas fasciculada e reticular do córtex glandular são afetadas, levando ao que é conhecido como hipoadrenocorticismismo primário atípico, associado a deficiência isolada de glicocorticoides (GALAC et al., 2010). Raramente, a lesão glandular pode ser causada por doença fúngica, amiloidose, neoplasia, trauma, hemorragia ou infarto também levando ao hipoadrenocorticismismo (LATHAN et al., 2013).

3.1.1 Apresentação clínica

O hipoadrenocorticismo primário é uma doença incomum que ocorre principalmente em cães jovens à meia idade, com média de quatro anos, e que acomete com maior frequência as fêmeas (PETERSON et al., 1996). Um estudo retrospectivo demonstrou que cães com hipoadrenocorticismo primário (com deficiência de mineralocorticoides e glicocorticoides) são diagnosticados com idade significativamente menor em comparação aos cães com a doença secundária (deficiência exclusiva de glicocorticoides). Além disso, o segundo grupo citado apresenta sinais clínicos durante mais tempo até que o diagnóstico seja realizado (THOMPSON et al., 2007). Cães de qualquer raça podem ser acometidos, no entanto, maior prevalência de hipoadrenocorticismo foi documentada nas raças Poodle, West Highland White Terrier, Dogue alemão, Bearded collie, cão de água português, Duck tolling retriever, e, possivelmente, na raça São Bernardo (LATHAN et al., 2013).

Apesar da doença ser causada, na maioria dos casos, por destruição gradual da glândula, os sinais clínicos podem ocorrer de forma aguda, crônica ou intermitente. Os sinais clínicos podem não ser percebidos pelo tutor, e muitas vezes um evento de estresse para o cão serve de gatilho para que a doença se torne aparente (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

Não existem regras rígidas que classifiquem o hipoadrenocorticismo crônico ou agudo, também chamado de “crise Addisoniana”, sendo que ambas as formas possuem a mesma patofisiologia. Caso os indivíduos não sejam diagnosticados e tratados no início do curso da doença, pacientes com sinais clínicos crônicos podem descompensar e apresentar uma crise (LATHAN, 2013).

3.1.2 Sinais clínicos

O hipoadrenocorticismo frequentemente causa sinais clínicos pouco específicos, que muitas vezes podem ser confundidos com manifestações de outras doenças. A maioria dos pacientes apresenta letargia, perda de apetite e perda de peso (LATHAN, 2013). Vômitos e diarreia são comumente relatados, podendo também haver hematêmese, hematoquesia ou melena. Acredita-se que os sinais gastrointestinais ocorram devido à perda dos efeitos de manutenção da integridade da mucosa que o cortisol possui. A exacerbação ou o início de sinais gastrointestinais após episódios de estresse para o paciente é frequentemente observada em cães com diagnóstico de hipoadrenocorticismo

(LATHAN, 2013). Alguns pacientes com hipoadrenocorticismo apresentam fraqueza generalizada dos quatro membros, ou apenas dos membros torácicos. Além disso, há também indivíduos que apresentam megaesôfago (LATHAN, 2013). Poliúria, polidipsia e dor abdominal também podem ser observados. (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Todos estes sinais clínicos podem ser causados pela deficiência isolada de glicocorticoides, no entanto, quando também há deficiência de mineralocorticoides, a poliúria, polidipsia, choque hipovolêmico, colapso e desidratação são mais proeminentes, e os sinais clínicos tendem a ser mais severos (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

Em pacientes com choque hipovolêmico, seria esperada a presença de taquicardia compensatória. No entanto, a deficiência de mineralocorticoides leva à hipercalemia, que tende a reduzir a frequência cardíaca conforme sua severidade. A ausência de taquicardia em um paciente hipovolêmico deve aumentar o nível de suspeita para o diagnóstico de hipoadrenocorticismo ou de quaisquer outras doenças que possam causar hipercalemia. Apesar disso, também é possível que cães com hipoadrenocorticismo apresentem frequência cardíaca normal ou aumentada (CHURCH, 2012).

Cerca de 30% dos cães com hipoadrenocorticismo se apresentam para atendimento em choque hipovolêmico. Qualquer um dos sinais citados previamente pode ser encontrado em um indivíduo com apresentação aguda da doença. Muitas vezes, o histórico consiste na ocorrência crônica de sinais gastrointestinais, com apresentação aguda de vômito e/ou diarreia. Colapso relacionado à hipovolemia e/ou fraqueza generalizada é comum nestes casos (LATHAN, 2013). Em situações de colapso, o paciente é apresentado em emergência devido à severa depressão, desidratação hipotônica e fraqueza. Nestes casos, é comum que os sinais clínicos iniciais não tenham sido intensos o suficiente para serem percebidos pelo tutor. Aparentemente, o organismo do animal consegue lidar com a deficiência hormonal até o momento no qual algum evento serve de gatilho que impossibilita a manutenção da homeostase hidroeletrolítica (GALAC et al., 2010).

3.1.3 Exames de triagem

3.1.3.1 Hematologia

Na presença de sinais clínicos compatíveis, a suspeita por hipoadrenocorticismo aumenta de forma importante caso o paciente apresente linfocitose e/ou eosinofilia, ou simplesmente não apresente um leucograma de estresse em uma situação propícia para

tal, como costuma ser a apresentação crítica do paciente em crise de hipoadrenocorticismismo (CHURCH, 2012).

A doença pode causar anemia arregenerativa leve, que pode acabar sendo mascarada por desidratação e/ou hipovolemia concomitantes (CHURCH, 2012). Ocasionalmente, hemorragia gastrointestinal pode resultar em anemia severa (PETERSON et al., 1996). Caso a perda de sangue gastrointestinal seja intensa o suficiente, o paciente pode apresentar anemia regenerativa (CHURCH, 2012).

3.1.3.2 Bioquímica sérica

Em um estudo retrospectivo com 225 cães diagnosticados com hipoadrenocorticismismo, 96% deles estavam hipercalêmicos, enquanto 81% estavam hiponatrêmicos (PETERSON et al., 1996). É crucial que a análise de eletrólitos esteja incluída no painel bioquímico de pacientes com suspeita desta doença, visto que anormalidades nos valores de sódio e potássio frequentemente são os primeiros indicativos mais específicos do hipoadrenocorticismismo (LATHAN, 2013). A concentração de potássio geralmente se mantém abaixo de 8mEq/L, no entanto, pode estar acima de 11mEq/L em alguns casos. A concentração de sódio, por sua vez, frequentemente está entre 120 e 140mEq/L, podendo estar abaixo de 100mEq/L em alguns indivíduos. É importante destacar que é possível que haja anormalidade na concentração de um destes eletrólitos sem haver alteração na do outro. Além disso, cerca de metade dos pacientes apresenta hipocloremia (LATHAN, 2013).

A hiponatremia e hipercalemia são causadas pela deficiência de aldosterona, que leva os rins a falharem na conservação do sódio e excreção do potássio. Devido ao fato de que os íons de sódio são trocados nos túbulos renais por íons de potássio e hidrogênio, o prejuízo à secreção tubular destes dois últimos leva à hipercalemia e acidose metabólica (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

A relação sódio/potássio normal vai de 27:1 a 40:1. Devido à hipercalemia e hiponatremia simultâneas, é frequente que pacientes com hipoadrenocorticismismo apresentem diminuição na relação sódio/potássio (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Em um estudo retrospectivo que contou com 76 cães diagnosticados com hipoadrenocorticismismo e 200 no grupo controle, a relação sódio/potássio igual ou abaixo de 24:1 apresentou 100% de especificidade para o diagnóstico da doença (ADLER et al., 2007). No entanto, outro estudo, que avaliou 238 cães com a relação sódio/potássio abaixo de 27:1,

demonstrou que apenas 16,7% destes indivíduos possuíam diagnóstico de hipoadrenocorticismo. No restante dos animais, a baixa relação foi atribuída à diversas outras causas, incluindo doença renal crônica ou aguda, doenças cardiorrespiratórias, hepatopatia crônica, doença inflamatória intestinal, cetoacidose diabética, entre outras (NIELSEN et al., 2008).

Apesar de que alterações na relação sódio/potássio são marcas do hipoadrenocorticismo, é reconhecido que cerca de 30% dos cães com esta doença não possuem tais alterações. Estes são referidos como portadores de hipoadrenocorticismo atípico, ou hipoadrenocorticismo com deficiência isolada de glicocorticoides (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). No entanto, foi demonstrado que a maioria dos cães com hipoadrenocorticismo que não apresentam déficit de eletrólitos na verdade também apresenta deficiência na secreção de aldosterona, porém parecem compensar esta deficiência por mecanismos ainda não completamente compreendidos (Baumstark et al., 2014a). Os mesmos autores sugerem que o termo hipoadrenocorticismo “atípico” deva ser reconsiderado em virtude de que mesmo cães sem alterações de eletrólitos também apresentam deficiência de aldosterona. Neste sentido, Shiel & Mooney (2019) sugerem a divisão dos pacientes com hipoadrenocorticismo em aldosterona-suficientes (HipoA secundários), aldosterona-insuficientes com distúrbio eletrolítico, ou aldosterona-insuficiente sem distúrbio eletrolítico.

Assim como em qualquer condição que cause hipovolemia, pacientes com hipoadrenocorticismo tendem a desenvolver azotemia devido à diminuição da perfusão renal (CHURCH, 2012). No entanto, diferentemente de diversas outras condições clínicas que causam hipovolemia, cães com hipoadrenocorticismo primário frequentemente apresentam redução na capacidade de concentrar a urina, devido à deficiência de aldosterona. Como consequência, muitos destes pacientes apresentam azotemia acompanhada de urina pouco concentrada, o que pode muitas vezes levar ao diagnóstico errôneo de doença renal severa (CHURCH, 2012).

Os valores de creatinina sérica se apresentam elevados em 65% dos casos, enquanto 90% dos cães acometidos apresentam aumento na concentração sérica de ureia. A ureia pode estar elevada não apenas pela hipovolemia com consequente hipoperfusão renal, mas também devido à presença de sangramento gastrointestinal. O valor de fósforo também está frequentemente elevado em pacientes com hipoadrenocorticismo, sendo o aumento de sua concentração observado em 70% dos indivíduos (LATHAN, 2013).

Cães com hipoadrenocorticismo tendem a apresentar valores aumentados de cálcio total e ionizado. Um estudo demonstrou que esta elevação dos valores de cálcio é independente das concentrações de paratormônio (PTH) e vitamina D, portanto a patogenia da hipercalemia associada ao hipoadrenocorticismo espontâneo segue incerta (GOW et al., 2009). Apesar de que foi sugerido que a hipercalemia poderia ser resultante da depleção de volume circulante, este fator não explicaria a presença de elevações na concentração do cálcio ionizado (ADAMANTOS & BOAG, 2008). Independentemente do mecanismo, a hipercalemia nestes casos geralmente não apresenta importância clínica, e não aparenta ter relação com o nível de alteração na relação sódio/potássio (CHURCH, 2012). É possível que essa tendência a hipercalemia seja um simples reflexo da ausência do estímulo à calciúria exercido pelo cortisol.

Hipoglicemia é um achado presente em cerca de 20% dos cães com hipoadrenocorticismo (FELDMAN & NELSON, 2004). A deficiência de glicocorticoides leva à diminuição da gliconeogênese hepática e aumenta a sensibilidade periférica à insulina. A maioria destes indivíduos hipoglicêmicos apresenta outras alterações compatíveis com hipoadrenocorticismo, como hipocolesterolemia, *hipoalbuminemia* e azotemia (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Um estudo comparou as concentrações séricas de insulina entre cães com hipoadrenocorticismo e indivíduos com doenças não adrenais, e demonstrou não haver diferença significativa entre os grupos (GOW et al., 2012). A hipoglicemia em cães com síndrome de Addison frequentemente é subclínica. No entanto, é possível que pacientes apresentem convulsões resultantes de hipoglicemia severa (LATHAN, 2013).

Aproximadamente 15% dos cães com hipoadrenocorticismo apresentam *hipoalbuminemia*. O mecanismo não está completamente elucidado, no entanto, provavelmente ocorre devido a perdas gastrointestinais, má absorção gastrointestinal ou diminuição da síntese hepática (LATHAN, 2013). Cerca de 10% dos indivíduos Addisonianos apresentam hipocolesterolemia, que possivelmente se deve à má absorção gastrointestinal somada à redução da síntese hepática (LATHAN, 2013).

O hipoadosteronismo prejudica a capacidade dos túbulos renais de eliminarem íons hidrogênio, o que em conjunto com hipoperfusão tecidual e hipotensão possivelmente leva à acidose metabólica, que é documentada em muitos indivíduos diagnosticados com hipoadrenocorticismo. Esta acidose geralmente é leve e não requer tratamento específico (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

3.1.3.3 Radiografias

A radiografia torácica frequentemente pode revelar redução no tamanho da silhueta cardíaca, bem como redução da proeminência da vasculatura pulmonar e do diâmetro da veia cava caudal (CHURCH, 2012). Estes achados são inespecíficos e estão relacionados à hipovolemia (LATHAN, 2013). Adicionalmente, também é possível observar a presença de megaesôfago, quando este estiver presente (CHURCH, 2012). A radiografia abdominal pode evidenciar a presença de diminuição no tamanho do fígado, também relacionada à hipovolemia (LATHAN, 2013).

3.1.3.4 Ultrassonografia abdominal

Um estudo demonstrou que o hipoadrenocorticismo possivelmente leva à uma redução mensurável no tamanho das glândulas adrenais, sendo que em alguns casos sequer é possível identificá-las no exame ultrassonográfico (HOERAUF & REUSCH, 1999). Outro estudo avaliou as imagens e comparou as medidas de glândulas adrenais de cães com hipoadrenocorticismo, cães saudáveis e cães com doenças não relacionadas à adrenal, mas que causaram hipercalemia e hiponatremia nos indivíduos. Neste trabalho, cães com HipoA apresentaram as glândulas significativamente com menor espessura em comparação aos outros dois grupos. Além disso, foi constatado que o fato da glândula esquerda medir menos que 3,2 mm em espessura sugere fortemente a presença da doença (WENGER et al., 2010).

3.1.4 Diagnóstico hormonal

É importante destacar que nenhuma das alterações citadas acima, isoladamente ou combinadas, pode ser considerada suficiente para confirmar o diagnóstico de hipoadrenocorticismo. Portanto, é necessária a realização de exames que evidenciem a redução na produção hormonal pelas glândulas adrenais (CHURCH, 2012).

3.1.4.1 Teste de estimulação com ACTH

O teste de estimulação com ACTH é utilizado para o diagnóstico definitivo do hipoadrenocorticismo. Consiste na mensuração sérica de cortisol antes e após uma hora da administração de uma dose suprafisiológica de ACTH por via intravenosa, para que haja estimulação máxima das glândulas adrenais. Em cães com funcionamento normal das adrenais, esta dose de ACTH faz com que haja aumento significativo na concentração

de cortisol. Em pacientes com hipoadrenocorticismo, o aumento na concentração de cortisol será mínimo ou inexistente (LATHAN, 2013).

Caso o animal já tenha iniciado tratamento para a doença antes do teste de estimulação com ACTH, é muito difícil ou até mesmo impossível a realização de um diagnóstico confirmatório sem que o tratamento precise ser interrompido por várias semanas (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Caso seja clinicamente necessária a administração de corticosteroides prévia ao teste, é recomendada a administração de dexametasona, pois este fármaco não apresenta reação cruzada com o cortisol, diferentemente da prednisolona, prednisona, metilprednisolona, fludrocortisona, cortisona e hidrocortisona (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

Segundo Lathan (2013), O protocolo para o teste de estimulação com ACTH deve possuir os seguintes passos: primeiramente deve ser realizada coleta de sangue; logo na sequência, deve ser administrado ACTH sintético (cosintropina ou tetracosactrina) na dose de 5 µg/kg por via intravenosa; uma hora após a administração, deve ser coletada outra amostra de sangue; as amostras de sangue pré e pós ACTH são submetidas à dosagem de cortisol. A via intravenosa é a recomendada devido ao fato de que pacientes com suspeita de hipoadrenocorticismo podem apresentar diminuição da absorção de fármacos administrados por via intramuscular, devido à hipovolemia e/ou desidratação. Um estudo mais recente demonstrou que não há diferença significativa na concentração de cortisol após a administração de 5 µg/kg ou 1 µg/kg de cosintropina. Portanto, este trabalho concluiu que ambas as doses apresentam equivalência, tornando possível a utilização de menor volume da medicação, reduzindo os custos do exame (BOTSFORD et al., 2018).

Uma concentração de cortisol menor que 2 µg/dL após a estimulação com ACTH é consistente com o diagnóstico de hipoadrenocorticismo, pois demonstra que o córtex das adrenais é incapaz de secretar cortisol em quantidade adequada. Um resultado maior que 2 µg/dL descarta a doença na maioria dos pacientes (LATHAN, 2013). Apesar deste teste ser considerado o padrão ouro para o diagnóstico do hipoadrenocorticismo, ele não possibilita a diferenciação entre pacientes com a doença primária ou com a forma atípica da mesma, pois pacientes com disfunção da glândula pituitária também não apresentam resposta adrenocortical à estimulação com ACTH (CHURCH, 2012). A administração à longo prazo de glicocorticoides exógenos também pode levar à diminuição da resposta do animal ao ACTH, devido à atrofia das zonas produtoras de glicocorticoides nas

glândulas adrenais (GALAC et al., 2010). O hipoadrenocorticismo iatrogênico é resultante da interrupção abrupta de uma terapia com glicocorticoide exógeno que estava sendo realizada por tempo prolongado. No entanto, estes pacientes geralmente podem ser facilmente diferenciados com base no histórico (LATHAN, 2013). Para a diferenciação entre hipoadrenocorticismo primário, secundário e atípico, é necessária a dosagem do ACTH endógeno e/ou da concentração de aldosterona plasmática (CHURCH, 2012).

3.1.4.2 Mensuração do ACTH endógeno

A mensuração da concentração basal do hormônio adrenocorticotrófico endógeno em pacientes que apresentam deficiência na glândula adrenal é um método confiável para a diferenciação entre hipoadrenocorticismo primário e secundário (CHURCH, 2012). É recomendada para cães que possuem o diagnóstico de Addison, mas que não possuem alterações eletrolíticas (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). A mensuração da concentração de ACTH acima dos valores de referência confirma o diagnóstico de hipoadrenocorticismo primário, enquanto a concentração dentro ou abaixo da referência é consistente com a doença secundária (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

O processamento da amostra deve ser bastante meticuloso, visto que o ACTH mensurável diminui rapidamente após a coleta, devido à hemólise e proteólise. Conseqüentemente, são necessárias evidências de que a amostra foi transportada ao laboratório em condições adequadas antes da mensuração (CHURCH, 2012). Para evitar dosagens erroneamente baixas, as amostras de sangue não devem permanecer na temperatura ambiente, nem mesmo por curtos períodos de tempo, necessitando ser coletada em tubo com EDTA previamente refrigerado, centrifugado imediatamente e enviado congelado para a mensuração laboratorial (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

A concentração de ACTH endógena é drasticamente suprimida pela administração de quaisquer glicocorticoides exógenos. Portanto, sua dosagem só deve ser realizada em pacientes que não estejam recebendo este tipo de medicação (CHURCH, 2012).

3.1.4.3 Mensuração sérica da aldosterona

A determinação sérica da concentração de aldosterona, antes e depois da administração exógena de ACTH, teoricamente é útil para a diferenciação entre hipoadrenocorticismo primário e secundário. Adicionalmente, este exame pode ser útil

para diferenciar se o animal possui deficiência apenas de glicocorticoides, também conhecida como hipoadrenocorticismo “atípico” (CHURCH, 2012).

A interpretação da aldosteronemia, no entanto, não é simples, devido ao fato de que, até o momento, não foram estabelecidos valores de corte que determinem se o paciente irá apresentar anormalidades eletrolíticas ou não (LATHAN, 2013). Além disso, a determinação de aldosterona parece ser mais confiável quando realizada após teste de estimulação por ACTH (BAUMSTARK et al., 2014a).

Em estudo realizado com cães apresentando hipoadrenocorticismo primário, a concentração de aldosterona após estimulação com ACTH estava baixa ou indetectável em 67 de 70 pacientes. Em três destes indivíduos, mesmo com o valor baixo de aldosterona, não foram observadas alterações nas concentrações de sódio e potássio, enquanto outro cão apresentou aumento na concentração de potássio, sem alteração na concentração de sódio (BAUMSTARK et al., 2014a).

3.1.4.4 Mensuração sérica do cortisol basal

Em estudo realizado com 450 cães com doenças não adrenais e 14 indivíduos com hipoadrenocorticismo de ocorrência natural, foi avaliada a importância e significância clínica da mensuração do cortisol basal para triagem do hipoadrenocorticismo. A sensibilidade e especificidade da mensuração do cortisol basal para detecção de cães com hipoadrenocorticismo foi calculada utilizando-se dois pontos de corte (cortisol basal menor ou igual à 2 µg/dL e cortisol basal menor ou igual à 1 µg/dL) e comparando seus valores aos do exame padrão ouro, o teste de estimulação com ACTH. Para o primeiro ponto de corte (cortisol menor ou igual à 2 µg/dL), a sensibilidade foi de 100%, enquanto a especificidade foi de 63,3%. Para o ponto de corte com valor mais baixo (cortisol basal menor ou igual à 1 µg/dL), a sensibilidade foi de 85,7% e a especificidade de 91,8%. Concluiu-se que a dosagem do cortisol basal é útil para a triagem do hipoadrenocorticismo, mas que não pode ser utilizada isoladamente para o diagnóstico da doença, e o teste de estimulação com ACTH deve ser realizado (BOVENS et al., 2014).

3.1.4.5 Relação cortisol/ACTH

Um trabalho avaliou a utilização da relação cortisol/ACTH para o diagnóstico do hipoadrenocorticismo. Foram incluídos no estudo 8 cães saudáveis, 19 com doenças não adrenais e 15 com hipoadrenocorticismo. No grupo dos indivíduos com

hipoadrenocorticismo, a concentração de cortisol basal foi significativamente menor, enquanto a de ACTH foi significativamente maior. A relação cortisol/ACTH, por sua vez, foi significativamente menor neste grupo. O estudo concluiu que é possível a utilização da relação cortisol/ACTH para diagnosticar o hipoadrenocorticismo primário em substituição ao emprego do teste de estimulação por ACTH, uma vez que em muitos países o ACTH sintético não se encontra disponível (LATHAN et al., 2014).

3.1.5 Tratamento

A abordagem do tratamento para o hipoadrenocorticismo depende se o paciente está em uma crise Addisoniana ou se apresenta sinais clínicos crônicos e não demanda terapia aguda (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

3.1.5.1 Tratamento da crise Addisoniana

Animais que chegam para atendimento em choque hipovolêmico e suspeita de hipoadrenocorticismo devem receber tratamento sem esperar o resultado de exames laboratoriais. (GALAC et al., 2010). O início rápido de tratamento é fundamental para as chances de sobrevivência do paciente, especialmente em casos nos quais há alterações eletrolíticas severas. A hipercalcemia, em particular, pode oferecer risco de óbito para o indivíduo de não tratada de forma eficiente (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Os objetivos iniciais do tratamento incluem a correção da hipovolemia, hipercalcemia e arritmias associadas a ela, hipoglicemia, acidose e hipercalcemia, se presente (LATHAN, 2013).

A fluidoterapia deve ser iniciada imediatamente em pacientes que se apresentam com suspeita de crise relacionada ao hipoadrenocorticismo. No entanto, pacientes em crise são suscetíveis à sobrecarga de fluido (CHURCH, 2012). Além disso, caso a correção da hiponatremia seja feita muito rapidamente, existe o risco de doença neurológica estrutural e mielinólise osmótica, caracterizada por uma variedade de sinais neurológicos reversíveis (MAC MILLAN, 2003).

A fluidoterapia é recomendada na taxa de 10-30 mL/kg/hora nas primeiras duas a três horas, e então deve ter sua taxa reduzida para 5-7,5 mL/kg/hora. Devido ao potencial risco de alterações neurológicas causadas pela correção excessivamente rápida da hiponatremia, a concentração de sódio circulante deve ser monitorada rigorosamente (CHURCH, 2012). Recomenda-se que a concentração de sódio não deve aumentar mais do que 5 mEq/h, ou 12 mEq/dia. A solução de cloreto de sódio à 0,9% é tradicionalmente

recomendada para pacientes com hipoadrenocorticismo. A solução salina hipertônica, por sua vez, é contraindicada, e nunca deve ser utilizada em cães com esta doença (LATHAN, 2013).

Em pacientes hemodinamicamente instáveis, nos quais é necessária a suplementação imediata de glicocorticoides mesmo sem o resultado do teste de estimulação com ACTH, a dexametasona (0,1 a 2 mg/kg por via intravenosa) é o fármaco de escolha devido ao fato de que não apresenta reação cruzada com o cortisol na maioria dos testes (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Apesar da dexametasona não interferir na dosagem do cortisol, ela inibe a liberação do ACTH pela hipófise, resultando em supressão adrenocortical. A administração de apenas uma dose de 0,1 mg/kg de dexametasona pode levar à redução da resposta do cortisol à estimulação com ACTH por 3 ou mais dias. Nestes casos, no entanto, a concentração de cortisol pós estimulação com ACTH não deve ser menor que 2 µg/dL, como ocorre em pacientes com hipoadrenocorticismo após a administração de uma dose de dexametasona (LATHAN, 2013). Outras opções de glicocorticoides incluem a prednisona e a prednisolona, que assim como a dexametasona, não possuem ação mineralocorticoide (CHURCH, 2012).

Previamente à confirmação do diagnóstico de hipoadrenocorticismo, a administração de uma dose de um mineralocorticoide injetável (pivalato de desoxicorticosterona) deve ser considerada (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

A hidrocortisona é um fármaco com ação glicocorticoide e mineralocorticoide, portanto pode ser uma opção mais atrativa para uso na terapia de hipoadrenocorticismo. Esta medicação pode ser utilizada em infusão contínua de 0.5 mg/kg/hora ou em bolus intravenoso de 4 a 10 mg/kg a cada 6 horas. Com a administração de hidrocortisona, as terapias adicionais para tratamento da hipercalemia geralmente não são necessárias (CHURCH, 2012). Um estudo avaliou a infusão de hidrocortisona na dose citada anteriormente (0,5 mg/kg/hora) e concluiu que, somada à fluidoterapia, esta é uma opção eficaz para o tratamento das alterações causadas pelo hipoadrenocorticismo, resultando em um rápido controle da hipercalemia. A combinação também foi eficaz no tratamento da hiponatremia, e apenas um indivíduo apresentou efeitos adversos ao tratamento. Este cão apresentou sinais neurológicos possivelmente relacionados à mielinólise osmótica causada pelo aumento excessivamente rápido da concentração de sódio. O indivíduo em questão fora o que apresentou a menor concentração inicial de sódio no estudo (GUNN et al., 2016).

Em casos nos quais houver a presença de hipoglicemia, uma dose intravenosa de 1 mL/kg de dextrose à 25% deve ser administrada. Esta administração deve ser seguida da infusão de solução de dextrose de 1,25% a 5% em fluidos cristaloides (LATHAN, 2013).

Na maioria dos casos, apenas a fluidoterapia já é suficiente para o tratamento da hipercalemia. No entanto, em casos mais severos, nos quais a concentração de potássio é maior que 9 mEq/L e/ou há presença de bradicardia e arritmias, terapias específicas são recomendadas (LATHAN, 2013). A administração de gluconato de cálcio à 10% (0,5 mL/kg) não causa redução na concentração plasmática de potássio, no entanto, temporariamente age contra a diminuição de excitabilidade do miocárdio causada pela hipercalemia severa (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Outra terapia específica para pacientes severamente hipercalêmicos inclui a administração de insulina regular (0,2 UI/kg) seguida de 1 a 2 gramas de dextrose por unidade de insulina. Estas medicações são administradas com o intuito de deslocar o potássio para o meio intracelular. O efeito dura de 15 a 30 minutos, e a glicemia deve ser monitorada constantemente devido ao risco de hipoglicemia, especialmente naqueles que já estão predispostos de alguma forma à queda na concentração de glicose no sangue (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

Mesmo que o diagnóstico de hipoadrenocorticismo seja descartado posteriormente, é importante destacar que a administração de fluidoterapia e corticosteroides não apresenta potencial de causar malefícios para pacientes com choque hipovolêmico causado por outras doenças (GALAC et al., 2010).

3.1.5.2 Mielinólise osmótica secundária a terapia do hipoadrenocorticismo

Em seres humanos, o risco de desenvolvimento de efeitos adversos neurológicos é maior quanto mais baixa for a concentração de sódio. Ainda assim, nem todos os pacientes nos quais a reposição de sódio é feita rapidamente desenvolvem sinais neurológicos associados (ROBINSON & VERBALIS, 2011). Alterações na osmolaridade extracelular sistematicamente levam as células do sistema nervoso central a apresentarem mudanças adaptativas na osmolaridade intracelular, por meio do aumento ou diminuição dos osmólitos intracelulares. Estes mecanismos adaptativos existem devido ao fato de que alterações de volume seriam potencialmente nocivas aos neurônios, portanto, foram desenvolvidos para permitir que o sistema nervoso central seja capaz de lidar com

flutuações osmóticas (NICAISE et al., 2019). Perante à hiponatremia crônica, o cérebro se adapta e limita o aumento de volume celular através da expulsão de eletrólitos e osmólitos orgânicos intracelulares (VERBALIS & GULANS, 1991). A perda de solutos intracelulares durante a adaptação à hiponatremia faz com que estas células se tornem suscetíveis à desidratação, em caso de correção excessivamente rápida da baixa concentração de sódio. Nestas situações a reposição rápida de sódio aumenta a osmolaridade extracelular mais rápido do que as células do sistema nervoso são capazes de se adaptar a correção da hiponatremia, e com isso perdem água do meio intracelular para o extracelular. Especialmente nas células da substância branca (astrócitos e oligodendrócitos) esta desidratação leva ao encolhimento e ruptura das junções celulares, com posterior presença de proteínas do complemento, linfócitos, citocinas e aminas vasoativas no sistema nervoso central, agravando a lesão e mielinólise ocasionada pela correção da hiponatremia (BAKER et al., 2000). Ruptura da barreira hematoencefálica foi demonstrada em modelo experimental (BOUCHAT et al., 2018). O início da ruptura, o grau, a duração e sua contribuição para a progressão da mielinólise osmótica ainda são motivos de especulação (NICAISE et al., 2019).

Em um trabalho, foi realizada indução da mielinólise osmótica em sete cães, e os sinais clínicos variaram de alteração no estado de alerta à estupor, e de dificuldades de locomoção até tetraparesia. Em média, os sinais clínicos se tornaram evidentes em 3,6 dias (mínimo de 2 e máximo de 6) após a correção da hiponatremia. Em quatro dos sete cães, alterações na imagem da ressonância magnética foram detectadas antes dos sinais clínicos, sendo que um dos indivíduos com estes achados não chegou a apresentar sintomatologia neurológica. Outros três cães, ao contrário destes, apresentaram sinais clínicos antes das alterações no exame de ressonância. Os locais nos quais as alterações de imagem apareceram mais rapidamente incluem as regiões insular e opercular (4 cães), tálamo (3 cães) e mesencéfalo (3 cães), enquanto, os locais que apresentaram lesões mais tardias incluem a região pontina (1 cão), o cerebelo (2 cães) e o putâmen (2 cães) (LAURENO et al., 2018).

Em relação ao tratamento da mielinólise osmótica, um estudo realizado em ratos demonstrou efeito benéfico da dexametasona (SUGIMURA et al., 2005). Outro estudo com ratos obteve resultados semelhantes em relação ao efeito protetor da dexametasona nestes pacientes, e atribuiu a melhora clínica deles ao fato de que os roedores que receberam este fármaco apresentaram significativamente menos alterações na barreira

hematoencefálica, em comparação aos que não foram submetidos ao mesmo tratamento (MURASE et al., 2006). Mais recentemente, foi feito um relato de um caso envolvendo uma criança de 11 anos com mielinólise osmótica. Ela recebeu, por cinco dias consecutivos, dose alta de metilprednisolona como parte do tratamento para a doença, e apresentou evolução clínica favorável. O autor do trabalho sugere que seja considerada, em seres humanos, a utilização precoce de corticosteroides para terapia da mielinólise osmótica (LALIT, 2018).

3.1.5.3. Tratamento de manutenção

Uma vez que o paciente estiver estável, a terapia com glicocorticoides e mineralocorticoides quase sempre é necessária ao longo de toda a vida. Tradicionalmente, um mineralocorticoide semi-seletivo (fludrocortisona) e um glicocorticoide semi-seletivo (cortisona ou prednisolona) são inicialmente utilizados em conjunto (CHURCH, 2012).

Os pacientes também podem ser mantidos com a combinação do pivalato de desoxicorticosterona, que possui efeito seletivo de mineralocorticoide, juntamente com a cortisona ou prednisolona. A desoxicorticosterona não possui ação glicocorticoide, portanto sempre deve ser usada em conjunto com um fármaco que possua este efeito (CHURCH, 2012).

O pivalato de desoxicorticosterona é um fármaco de longa ação, e recomenda-se no primeiro momento a administração de uma dose inicial de 2,2 mg/kg por via intramuscular ou subcutânea, com administrações sucessivas a cada 25 dias (MELIÁN & PETERSON, 1996). A mensuração da concentração sérica de eletrólitos deve ser realizada 15 e 25 dias após cada injeção da medicação nos primeiros dois meses. A mensuração de 15 dias após cada administração é útil para avaliar a possibilidade de mudança da dose, enquanto a aferição após 25 dias permite ajustes na frequência do tratamento (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Um estudo mais recente demonstrou que a duração da ação da desoxicorticosterona em cães é maior que 30 dias, sendo possível manter as concentrações de sódio e potássio em níveis adequados por este período ou até mesmo por mais tempo. Neste mesmo trabalho, foi constatado que, com administrações em frequência individualizada, foi possível reduzir o custo médio do tratamento em aproximadamente 57,5% por ano (JAFFEY et al., 2017). Além disso, a dose pode ser reduzida até 1,5 mg/kg, especialmente em animais de porte grande.

A prednisona é o glicocorticoide de eleição para o tratamento de cães com hipoadrenocorticismo, sendo administrada na dose inicial de 0,1 a 0,22 mg/kg SID. A dose deve, então, ser ajustada gradualmente até que se identifique a menor dose efetiva no controle dos sinais clínicos (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). A prednisona pode ser descontinuada em cerca de 50% dos cães que recebem fludrocortisona para suplementação mineralocorticoide, devido aos efeitos glicocorticoides que este segundo fármaco apresenta (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

A fludrocortisona apresenta potente ação mineralocorticoide, além de significativa atividade glicocorticoide. Este fármaco possui ação glicocorticoide 10 vezes maior que o cortisol, e ação mineralocorticoide 125 vezes maior (CHURCH, 2012). A dose inicial é de 0,02 mg/kg, administrada por via oral uma vez no dia, ou preferencialmente dividida em duas administrações (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Em estudo realizado com 190 cães, a dose de fludrocortisona necessária para o controle dos sinais clínicos do hipoadrenocorticismo variou entre 0,01 mg/kg/dia e 0,08 mg/kg/dia, sendo que tipicamente a dose aumentou ao longo do tempo (KINTZER & PETERSON, 1997). Contudo, um estudo comparativo entre a eficácia da fludrocortisona e da desoxicorticosterona evidenciou que o segundo é muito mais efetivo em normalizar a concentração de sódio e potássio, e em reduzir a atividade de renina, em relação à primeira (BAUMSTARK et al., 2014b). Desta forma, a desoxicorticosterona é considerada a droga de eleição para reposição mineralocorticoide, porém infelizmente não está disponível no mercado nacional.

A hidrocortisona frequentemente é considerada uma opção para o tratamento de manutenção do hipoadrenocorticismo. No entanto, este fármaco apresenta ação glicocorticoide praticamente na mesma intensidade que a mineralocorticoide, portanto, é necessária uma dose excessiva de glicocorticoide para que seja possível atingir o efeito mineralocorticoide adequado. Sendo assim, o resultado são sinais clínicos de hiperadrenocorticismo, fazendo com que esta medicação não seja recomendada (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

A dose de glicocorticoides necessária para a manutenção fisiológica do paciente pode não ser a mesma adequada para momentos de estresse. Exemplos de situações potenciais para a ocorrência de estresse incluem atividade física intensa, viagens, visitas ao veterinário, tratamento de doença concomitante e intervenções cirúrgicas. É

recomendado que a dose de glicocorticoide seja dobrada previamente a estes eventos (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

3.2 Hipoadrenocorticismo Secundário

A forma secundária do HipoA que ocorre devido à secreção insuficiente de ACTH pela hipófise é pouco comum. A diminuição na produção de ACTH causa atrofia no córtex adrenal, poupando a zona glomerulosa. Portanto, nestes casos há deficiência na produção de glicocorticoides, mas não de mineralocorticoides (SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

O hipoadrenocorticismo secundário espontâneo é pouco comum, podendo ser ocasionado por alterações que prejudiquem a atividade hipotalâmica e pituitária (HERRTAGE, 2005). A causa mais frequente de hipoadrenocorticismo secundário é a iatrogênica, devido à suplementação excessiva de glicocorticoides exógenos e eventualmente secundário ao uso de progestágenos, uma vez que estas podem ligar-se a receptores glicocorticoides (CHURCH, 2012). A terapia com glicocorticoides exógenos leva ao *feedback* negativo que causa supressão crônica da secreção do CRH (Hormônio liberador da corticotrofina, ou *corticotrofin-releasing hormone*) pelo hipotálamo e, conseqüentemente, de ACTH pela hipófise. Caso o tratamento com glicocorticoide seja descontinuado, por quaisquer razões, um período de hipocortisolismo absoluto ou relativo se inicia. Em alguns casos, são necessários vários meses até que a resposta da adrenal ao ACTH e a secreção pituitária de ACTH normalizem (GALAC et al., 2010).

A secreção de aldosterona é controlada principalmente pelas concentrações plasmáticas de potássio e pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona, e não tanto pelo ACTH. Portanto, o hipoadrenocorticismo secundário não é caracterizado por sinais relacionados à deficiência de mineralocorticoides. Apesar de que em alguns casos estes pacientes são indistinguíveis clinicamente dos que apresentam a doença primária, eles não irão apresentar hiponatremia nem hipercalemia (CHURCH, 2012).

Em cães com hipoadrenocorticismo diagnosticado, mas que não apresentam alterações eletrolíticas, a dosagem do ACTH endógeno é recomendada para que possa ser realizado o diagnóstico do hipoadrenocorticismo secundário. A concentração de ACTH abaixo dos valores de referência é consistente com a forma secundária da doença

(SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Em estudo que incluiu 40 cães com hipoadrenocorticismo e que tiveram o ACTH basal mensurado, a concentração do hormônio variou entre 44 e 1254 pmol/L nos indivíduos com a doença primária, e entre 1 e 2 pmol/L nos pacientes com a forma secundária (PETERSON et al., 1996).

Caso seja necessário tratamento para o hipoadrenocorticismo secundário, deve ser realizada suplementação isolada de glicocorticoide (CHURCH, 2012). Assim como na forma primária da doença, ajustes na dose são recomendados previamente à momentos de estresse para o paciente. Estes aumentos podem ser de 2 à 10 vezes em relação à dose que o paciente está recebendo (LATHAN, 2013).

3.3 Prognóstico

O prognóstico para pacientes com hipoadrenocorticismo primário ou secundário é normalmente excelente, apesar de que o custo financeiro da suplementação de mineralocorticoide para cães de grande porte pode levar tutores a considerar a possibilidade de eutanásia (SCOTT-MONCRIEFF, 2015). Um estudo com 205 cães tratados para a doença constatou que a média de sobrevivência dos indivíduos foi de 4,7 anos, sendo o tempo mínimo de 7 dias e o máximo de 11,8 anos (KINTZER & PETERSON, 1997).

4 MATERIAL E MÉTODOS

O presente relato de caso será descrito nas normas do *Journal Topics in Companion Animals Medicine* para qual será submetido para publicação.

Síndrome de Mielinólise Osmótica Talâmica após Manejo de Crise de Hipoadrenocorticismo Primário

Álan Gomes Pöppl^{a,b,*}, Érico Pires^b, Lucas Marques Colomé^c

^a Departamento de Medicina Animal, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil. Av. Bento Gonçalves, 9090 – Agronomia, Porto Alegre – RS. 91540-00. E-mail: gomespoppl@hotmail.com

^b Hospital de Clínicas Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil. Av. Bento Gonçalves, 9090 – Agronomia, Porto Alegre – RS. 91540-00. E-mail: erico.pires@terra.com.br

^c NEURUM Medicina Veterinária por Especialidades. Rua Doutor Carlos R. Fonseca 125/401B Jd Itu, Porto Alegre-RS. 91210-120. Email: lucascolome@hotmail.com

* Corresponding author: A.G. Pöppl, email: gomespoppl@hotmail.com

Síndrome de Mielinólise Osmótica Talâmica após Manejo de Crise de Hipoadrenocorticismo Primário

Resumo:

O hipoadrenocorticismo primário (PHA) é uma condição pouco frequente na rotina clínica, e dentre suas manifestações clássicas, a deficiente função mineralocorticoide promove distúrbio eletrolítico associado a hiponatremia e hipercalcemia. Na presença de hiponatremia, uma suplementação rápida de sódio oferece risco de indução de mielinólise central pontina.

Este trabalho tem como objetivo descrever um caso de provável síndrome de mielinólise osmótica talâmica após terapia em fêmea canina com crise de PHA. A paciente foi atendida no HCV/UFRGS com diagnóstico presuntivo de hipoadrenocorticismo, e já estava recebendo terapia com prednisolona, ranitidina e omeprazol. A dose da prednisolona foi considerada elevada, portanto foi iniciada redução gradual da mesma. 36 horas após esta diminuição, a canina apresentou gastroenterite severa e foi internada em clínica particular, onde recebeu fluidoterapia com solução de NaCl à 0,9%, juntamente com gastroprotetores, prednisolona e fludrocortisona. Após três dias, recebeu alta e, depois de quatro dias em casa, iniciou quadro neurológico, o qual foi caracterizado como provável mielinólise osmótica talâmica. A paciente voltou a ficar internada e apresentou melhora dos sinais neurológicos após terapia com prednisolona e fludrocortisona.

O trabalho evidencia a importância da confirmação hormonal do diagnóstico e da avaliação eletrolítica em pacientes com PHA, os riscos da suplementação excessiva de sódio e que a terapia padrão de suplementação de glicocorticoides aparentemente é suficiente para auxiliar na recuperação neurológica dos pacientes.

Palavras-chave:

Síndrome de Addison, hiponatremia, mineralocorticoide, glicocorticoide, ressonância magnética.

Introdução

O hipoadrenocorticismismo primário (PHA) é uma condição pouco frequente na rotina clínica, e é decorrente da destruição imunomediada dos córtices adrenais na maior parte das vezes [1, 2]. Eventualmente outras causas como necrose, neoplasias, infartos, granulomas, entre outras também podem causar PHA [2]. As manifestações clínico-laboratoriais são decorrentes da secreção deficiente de glicocorticoides (cortisol) e mineralocorticoides (aldosterona) [3]. Dentre as manifestações clássicas da doença, a deficiente função mineralocorticoide promove distúrbio eletrolítico associado a hiponatremia e hipercalemia [3]. Contudo, em alguns casos previamente chamados de hipoadrenocorticismismo atípicos, mesmo na deficiência de aldosterona, pacientes parecem conseguir compensar a função mineralocorticoide sem desenvolver distúrbios eletrolíticos [4]. Em contrapartida, pacientes com hipoadrenocorticismismo secundário resultante de lesões hipotalâmico-hipofisárias, e com consequente deficiente produção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), não apresentam déficit de secreção de mineralocorticoides, somente déficit de glicocorticoides [3]. Do ponto de vista clínico, contudo, não é possível distinguir as diferentes formas da doença sem exames hormonais adequados [5].

Na presença de hiponatremia, dependendo da gravidade da deficiência de ação mineralocorticoide, complicações como hipotensão, hipovolemia e choque se desenvolvem colocando a vida do paciente em risco eminente caso uma adequada suplementação hidroeletrólítica e reposição hormonal não seja providenciada [3]. Neste

sentido uma suplementação rápida de sódio é contraindicada devido ao risco de indução de mielinólise central pontina [6]. Apesar de raros relatos na literatura veterinária desta complicação, em medicina humana é descrita ocorrência de mielinólise em diversos sítios do sistema nervoso central além da ponte [7, 8, 9, 10]. O objetivo deste relato é descrever um caso de provável síndrome de mielinólise osmótica (SMO) em tálamo após terapia de crises de PHA.

Apresentação do Caso

Uma fêmea canina inteira com dois anos e oito meses da raça West White Highland Terrier e pesando 4,8 kg foi recebida no Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul com diagnóstico presuntivo de hipoadrenocorticismo. Duas semanas antes, após episódio de indiscrição alimentar, a paciente começou a apresentar êmese, hiporexia e prostração, sem alteração das fezes. A paciente foi levada a uma clínica onde recebeu tratamento sintomático para gastroenterite. Contudo, não houve melhora da apresentação inicial com progressão para fraqueza generalizada, tremores e andar cambaleante. Os tutores levaram a paciente a uma segunda clínica onde foi dado um diagnóstico presuntivo de hipoadrenocorticismo e iniciada terapia com Prednisolona (Predsim, Mantecorp) 1 mg/kg a cada 12 horas, associado a Omeprazol (1 mg/kg a cada 12 horas) e cloridrato de ranitidina (2 mg/kg a cada 12 horas). Os tutores estavam administrando soro caseiro (água, sal e açúcar) para reidratação. Contudo, a resposta clínica foi considerada insatisfatória pelos tutores devido a persistência de hiporexia, êmese, e fraqueza, associada a normúria, normodipsia e aquesia na última semana.

No exame clínico a paciente demonstrava redução do escore de condição corporal (4/1-9), perda de massa muscular (2/0-3) temperatura retal de 37,6°C, mucosas normocoradas e tempo de preenchimento capilar inferior a dois segundos apesar de

discreta desidratação (<5%). O cão estava deprimido, não apresentava sinais de dor ou desconforto abdominal a palpação, e apresentava frequência cardíaca de 102 bpm, com pulso firme e pressão arterial sistólica média de 123 mmHg. Uma bateria de exames de sangue foi solicitada (Tabela 1, tempo 0), incluindo um teste de estimulação por ACTH (Synacthen, Novartis), 5 µg/kg, IV que revelou um valor de cortisol basal de 4,04 mcg/dL (valor de referência: 0,5 – 6 mcg/dL) e um cortisol pós-ACTH de 2,2 mcg/dL (valor de referência: 6-17 mcg/dL). Entretanto, a paciente vinha sendo medicada com prednisolona nas últimas 48 horas e havia recebido em casa uma dose de 1 mg/kg duas horas antes do início do teste. Uma ultrassonografia abdominal evidenciou adrenais hipoecóicas e homogêneas, sendo que a adrenal esquerda mediu 1,2 x 0,34 cm em polo caudal e a adrenal direita mediu 1,56 x 0,4 cm em polo caudal. Baço e fígado apresentavam discreta redução de suas dimensões, ambos com parênquima hipoecóico, além de ter sido documentado o espessamento de mucosa do estômago (0,6 cm) e do cólon (0,5 cm), sem demais alterações na cavidade.

Os tutores preferiram não internar o animal, e então a terapia domiciliar foi ajustada com gradual de redução da prednisolona oral inicialmente para 0,5 mg a cada 12 horas no primeiro dia, seguido de 0,25 mg a cada 12 horas no segundo dia, associado a introdução de Fludrocortisona (Florinefe, Bristol-Myers) 0,01 mg/kg a cada 12 horas. Cerca de 36 horas após o atendimento, ainda recebendo 0,5 mg de prednisolona a cada 12 horas a paciente apresentou uma gastroenterite hemorrágica severa, e foi internada em uma clínica particular para estabilização, onde foi realizada fluidoterapia com NaCl 0,9%, manutenção dos gastroprotetores e Fludrocortisona, associado a dexametasona (Azium, MSD) 0,5 mg/kg a cada 12 horas por via intravenosa. Novos exames de sangue foram realizados após 12 horas de internamento (Tabela 1, dia 2) e a paciente foi mantida internada por três dias até estabilização dos parâmetros e retomada da alimentação

voluntária quando então teve alta com recomendação de manutenção da Prednisolona 0,25 mg/kg a cada 12 horas com redução gradual até 0,1 mg/kg a cada 24 horas associado a Fludrocortisona (0,01 mg/kg a cada 12 horas).

Após quatro dias em casa mantendo apetite normal e sem sinais de alterações gastrintestinais, o tutor retornou para atendimento com queixa clínica de incoordenação severa. O quadro clínico motivou novo internamento e a realização de um novo painel hematólogico e de bioquímica sérica, sendo os exames de sangue realizados novamente cerca de 12 horas após internação (Tabela 1, dia 7). Ao exame clínico geral observou-se paciente hidratado, com mucosas normocoradas, tempo de reperfusão capilar menor que dois segundos, e pressão arterial média de 160mmHg. Ao exame neurológico constatou-se depressão mental/sonolência, tetraparesia ambulatória, déficit proprioceptivo nos 4 membros, déficits posturais, e exames de pares de nervos cranianos com reflexos presentes, porém diminuídos.

Devido à suspeita clínica de encefalite solicitou-se ressonância magnética (RM) de crânio e análise de líquido da paciente. O exame de RM foi realizado sob anestesia geral inalatória onde se obtiveram imagens ponderadas em T1, T2, Difusão e *Flair* nas projeções sagital, e transversal e dorsal, além de imagens ponderadas em T1 após administração de contraste intravenoso. Foram documentadas duas lesões circulares intra axiais, distribuídas de forma extremamente simétrica, uma em tálamo esquerdo e outra em tálamo direito, com aproximadamente 0,8 cm de diâmetro cada, com hipersinal nas imagens ponderadas em T2 e *Flair*, normo sinal em T1, moderada restrição a Difusão e ausência de impregnação de contraste. A análise do líquido não apresentou alterações, a exceção de uma discreta elevação de densidade e pH no limite superior do intervalo de referência (Tabela 2).

Terapia e Segmento do Caso

A paciente foi mantida em observação no internamento por cinco dias, mantendo a terapia com Prednisolona 0,25 mg/kg a cada 12 horas e Fludrocortisona 0,01 mg/kg a cada 12 horas. A paciente apresentou evolução favorável do quadro neurológico ao longo do período de internação, e após alta da clínica, a terapia com Fludrocortisona foi substituída por Pivalato de Desoxicorticosterona (Zycortal, Dechra) 2 mg/kg por via subcutânea a cada 30 dias, ao passo que a dose de prednisolona foi sendo gradualmente reduzida ao longo das duas semanas seguintes até a dose de 0,15 mg/kg a cada 48 horas devido a queixa dos tutores de polifagia, poliúria e polidipsia. Nas revisões clínicas subsequentes a paciente manteve-se clinicamente estável, com apetite controlado e ausência de qualquer manifestação clínica gastrointestinal. Em relação as alterações neurológicas a paciente demonstrou completa recuperação clínica e não apresentava mais nenhum déficit na marcha ou no exame neurológico. Foi documentado também aumento no peso corporal para 6,85 kg alcançando um escore de condição corporal 6/1-9, e ganho de massa muscular (escore de massa muscular 3/0-3) e manutenção. A paciente também manteve a pressão arterial sistólica estável, com média em 135 mmHg, e exames gerais sem evidências de hipoadrenocorticismo, hipercortisolismo iatrogênico e/ou hiperaldosteronismo decorrente do uso mensal da desoxicorticosterona (Tabela 1, dia 30).

Com objetivo de investigar melhor o diagnóstico de hipoadrenocorticismo, foi solicitada a avaliação da concentração sérica de ACTH da paciente. Esta coleta foi realizada seis semanas após a paciente alcançar a dose de prednisolona de 0,15 mg/kg a cada 48 horas, sendo coletada 48 horas após última administração oral da prednisolona. O resultado da concentração de ACTH endógeno em 136 pg/mL (valor de referência: 10-25 pg/mL) foi considerado compatível com hipoadrenocorticismo primário. Em revisão oito meses após os eventos relatados, a paciente vinha mantendo-se clinicamente estável com a terapia descrita sem qualquer recorrência de sinais clínicos de

hipoadrenocorticismo ou de alterações neurológicas, e mantendo todos parâmetros laboratoriais dentro do normal (Tabela 1, dia 235).

Discussão e Conclusões

As principais características deste relato de caso foram: 1) as dificuldades em confirmar o diagnóstico de PHA em um paciente já em tratamento com prednisolona, e 2) a ocorrência de provável mielinólise osmótica após terapia de uma crise de hipoadrenocorticismo. Com frequência, pacientes com hipoadrenocorticismo desenvolvem sinais clínicos da doença após exposição a algum episódio de estresse que serve como gatilho para o início da manifestação da doença [3]. No caso aqui relatado, aparentemente os sinais gastrintestinais foram desencadeados por um episódio de indiscrição alimentar da paciente, porém não responsiva as terapias sintomáticas empregadas. O caso relatado de PHA em uma fêmea West White Highland Terrier, está de acordo com o perfil demográfico de pacientes afetados pela doença, sendo fêmeas jovens frequentemente mais afetadas, além da raça ser super-representada em uma série de casos e considerada predisposta [1]. As alterações clínicas e laboratoriais de pacientes com hipoadrenocorticismo são bem conhecidas e descritas na literatura [1, 3, 11]. No entanto, a caracterização das alterações laboratoriais clássicas da doença, e a própria confirmação do diagnóstico, foram dificultadas pelo fato da paciente ter sido apresentada ao serviço de endocrinologia já recebendo terapia com prednisolona em uma dose considerada elevada para suplementação fisiológica [12, 13]. Ainda assim, alterações típicas secundárias ao hipocortisolismo como hipocolesterolemia, hipotrigliceridemia e hipoproteinemia puderam ser documentadas na apresentação inicial da paciente no serviço [3, 4, 14]. Em contraste, a alta dose de prednisolona em uso pode justificar a neutrofilia madura e eosinopenia observadas no exame inicial da paciente, bem como a glicemia discretamente elevada [12].

Curiosamente, as alterações decorrentes do hipoaldosteronismo como hiponatremia e hipercalemia [14, 4] parecem ter sido compensadas parcialmente pelo emprego de uma dose alta de prednisolona duas vezes ao dia, associado a reidratação oral que os tutores vinham mantendo com soro caseiro. Apesar disso, a hipocloremia associável também ao hipoaldosteronismo pôde ser documentada nos exames iniciais. No entanto, quando a dose de prednisolona foi reduzida e a paciente apresentou uma nova crise gastrointestinal associada a hematoquesia franca, mesmo após 12 horas de terapia com reposição de NaCl 0,9%, fludrocortisona oral e dexametasona, uma hiponatremia importante ainda podia ser observada associada a normocalemia.

De fato, a fludrocortisona apresenta uma eficácia menor em normalizar eletrólitos e a atividade da renina plasmática em comparação à desoxicorticosterona em pacientes com hipoadrenocorticismo [15]. Em contrapartida, a ação mineralocorticoide da segunda apresenta potencial de promover hipocalemia, hipernatremia e hipertensão em pacientes recebendo dose excessiva [15, 16]. Apesar de não ter sido realizada mensuração sérica de aldosterona no presente caso, a boa resposta clínica, e a tolerância da paciente à dose de desoxicorticosterona empregada ao longo do tempo, argumentam a favor de um típico hipoadrenocorticismo primário (síndrome de Addison) com deficiência de aldosterona e de cortisol [4].

O fato de a paciente ter recebido terapia com prednisolona na dose de 1 mg/kg na noite anterior, e na manhã da realização do teste de estimulação por ACTH – três horas antes da coleta basal – prejudicou a documentação hormonal clássica do hipoadrenocorticismo. Valores de cortisol basal acima de 2 µg/dL descartam o diagnóstico de hipoadrenocorticismo [17]. Contudo, o resultado de cortisol basal neste caso dentro da faixa de referência (4,04 µg/dL) potencialmente foi secundário a reação cruzada entre a prednisolona e cortisol no radioimunoensaio utilizado no teste. Esta

hipótese torna-se mais provável em virtude da amostra de cortisol pós-ACTH ter apresentado um resultado 50% menor do que o basal, refletindo na verdade o decaimento da concentração de prednisolona no plasma após administração oral. O fosfato sódico de prednisolona em suspensão oral apresenta um pico de concentração plasmática em menos de uma hora após administração, com uma taxa de eliminação ($t_{1/2}$) de cerca de 1 $\mu\text{g/mL/hora}$ [18]. Além disso, o fato de a paciente ter recebido duas doses de 1 mg/kg de prednisolona antes da realização do teste de estimulação por ACTH não justifica a falta de resposta de cortisol no teste. A supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-córtico adrenal induzida por doses similares de prednisolona é mais branda, e pode levar semanas para ser documentada por meio de testes de estimulação por ACTH [19, 20].

Para documentação da origem primária do hipoadrenocorticismo, a mensuração do ACTH endógeno é indicada, e necessária para distinguir casos com origem hipofisária [3, 4]. Contudo, o fato de a paciente ter sido apresentada inicialmente já recebendo altas doses de glicocorticoide contraindicou a realização da mensuração de ACTH endógeno nos exames iniciais, uma vez que a administração de prednisolona mesmo em doses baixas (p.ex. 0,22 mg/kg) causa supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-córtico adrenal [19, 20], e no presente caso, poderia ter normalizado a concentração de ACTH endógeno no hipoadrenocorticismo primário [3, 12]. Desta forma, a mensuração de ACTH endógeno da paciente foi realizada somente após seis semanas da paciente já estar recebendo 0,15 mg/kg em dias alternados. A elevada concentração de ACTH observada foi considerada compatível com hipoadrenocorticismo primário, uma vez que as elevações de ACTH endógeno posteriores a glicocorticoidoterapia em pacientes saudáveis são menos dramáticas [20].

Com relação a provável síndrome de mielinólise osmótica talâmica documentada neste caso, é importante ressaltar que a mielinólise é um transtorno

nerológico não inflamatório raríssimo, inicialmente chamado de mielinólise pontina central, que pode ocorrer após rápida correção de hiponatremia [8], e que já foi documentado em cães após episódios de correção de hiponatremias de origens diversas, incluindo hipoadrenocorticismo [6] e distúrbios gastrintestinais parasitários [7, 21]. Atualmente considera-se que os termos “mielinólise osmótica” ou síndrome de desmielinização osmótica” sejam mais adequados em relação ao termo “mielinólise pontina central” uma vez que já foi demonstrado em cães e humanos a ocorrência de desmielinização secundária a rápida correção de hiponatremia em distintas regiões do sistema nervoso central incluindo ponte, núcleos basais, estriado, tálamo, córtex, hipocampo e cerebelo [7, 8, 9, 10].

Os complexos mecanismos por trás da indução da síndrome de mielinólise osmótica após rápida elevação na concentração de sódio ainda precisam ser mais bem compreendidos [6, 20], apesar de avanços terem sido realizados na compreensão da suscetibilidade das células gliais (oligodendrócitos e astrócitos) a este fenômeno [22]. Histologicamente, há destruição da bainha de mielina levando a escassez de corpos e axônios neuronais, enquanto neuroinflamação só ocorre após uma mielinólise bem estabelecida [10, 21]. Estudos experimentais [9] e relatos de casos em cães [7] e humanos [10] demonstraram que pode ocorrer discrepância entre surgimento de sinais clínicos e evidências de mielinólise nas imagens de ressonância magnética, bem como as lesões documentadas na neuroimagem apresentam uma evolução sequencial em termos de intensidade, gravidade e áreas do sistema nervoso central afetadas. Além disso, frequentemente os sinais clínicos podem variar em termos de gravidade de leve desorientação até morte, e levam de dois a sete dias para ocorrerem após exposição a uma rápida elevação de sódio plasmático [9].

No presente relato de caso, o provável momento de indução de mielinólise ocorreu no dia dois reportado. Nesta data, após os tutores não autorizarem a internação inicial no serviço de endocrinologia para estabilização da paciente, houve uma redução da dose de prednisolona associada a ainda recente introdução da fludrocortisona. Aparentemente a paciente não tolerou o ajuste terapêutico vindo a desencadear uma crise severa de gastroenterite hemorrágica motivando o internamento emergencial em uma clínica particular. Apesar de não ter sido disponibilizada aos tutores a taxa de cloreto de sódio administrada durante a internação, exames de sangue foram realizados somente após 12 horas após início da terapia, ainda assim evidenciando um valor baixo de sódio em 130 mmol/L, que no dia seguinte, já encontrava-se dentro do intervalo de referência com a manutenção da fluidoterapia (dados não apresentados). Após cinco dias deste episódio, a paciente passou a apresentar os sinais clínicos neurológicos.

Apesar da RM ter sido realizada cerca de sete dias após a consulta inicial com o serviço de neurologia (dia 7), devido à necessidade de os tutores dirigirem cerca de 500 km para conseguirem um serviço de neuroimagem e a manutenção do internamento da paciente para estabilização do quadro, as alterações extremamente simétricas de hipersinal nas imagens ponderadas em T2 e Flair na RM bilateralmente na região talâmica central foram consideradas compatíveis com o aspecto mais tardio de mielinólise osmótica à RM, conforme demonstrado em estudo [9]. A ausência de alterações na análise do líquido (Tabela 2) também suportam a hipótese de mielinólise, uma vez que se trata de um distúrbio essencialmente não-inflamatório [8, 9, 10]. Curiosamente, nenhum manejo específico para a mielinólise foi adotado no presente relato, além da manutenção da terapia do hipoadrenocorticismo. O potencial de mortalidade ou permanência de sequelas neurológicas importantes após quadros de mielinólise osmótica é descrito na literatura [6, 7, 8, 9, 10]. Contudo, o emprego precoce de glicocorticoides na terapia de pacientes

humanos com mielinólise osmótica foi proposto como um fator chave para rápida recuperação e ausência de sequelas desta síndrome [23]. Desta forma, é possível que no presente caso o desfecho favorável tenha sido decorrente da administração de dexametasona para suplementação glicocorticoide inicial no internamento, associado à manutenção prednisolona associada a fludrocortisona nos primeiros dias após a crise neurológica, de forma semelhante ao desfecho favorável descrito por MacMillan (2003) [6].

Os achados descritos neste caso trazem a luz questões importantes referentes ao diagnóstico e manejo do hipoadrenocorticismo: 1) a importância da confirmação hormonal do diagnóstico por meio de testes de estimulação por ACTH e mensuração de ACTH endógeno, associada a avaliação da função mineralocorticoide através do avaliação sérica dos eletrólitos, deve ser realizada antes do início da terapia de reposição hidroeletrólítica e suplementação de glicocorticoides e mineralocorticoides [3, 24]; 2) o tratamento do hipoadrenocorticismo deve focar em corrigir a hipotensão, hipovolemia e alterações eletrolíticas enquanto se promove uma adequada suplementação de glicocorticoides e mineralocorticoides [3, 6] evitando-se suplementação excessiva de eletrólitos e corticoides a fim de evitar mielinólise osmótica, síndrome de Cushing e/ou síndrome de Conn; e 3) aparentemente a terapia padrão de suplementação de glicocorticoides no hipoadrenocorticismo é suficiente para auxiliar na recuperação neurológica dos pacientes, diferentemente de casos de mielinólise osmótica induzida por outras causas de hiponatremia, as quais podem vir a demandar administração de glicocorticoides em doses terapêuticas para reduzir a morbidade e mortalidade da síndrome [23].

Tabela 1. Parâmetros hematológicos e de bioquímica sérica da paciente ao longo do período de acompanhamento.

Parâmetro	Dia 0	Dia 2	Dia 7	Dia 30	Dia 235	Referência
Eritrócitos x10 ⁶ /mm ³	6,96	6,11	4,22	6,65	6,81	5,5 – 8,5
Hematócrito (%)	48	40	29	47	45	37 – 55
Hemoglobina (g/dL)	16,4	12,5	8,6	16,4	16,1	12 – 18
Leucócitos x10 ³ /mm ³	23	21,9	25,2	10,2	13,9	6 – 17
Segmentados x10 ³ /mm ³	17,71	19,7	23,44	6,94	9,86	3 – 11,4
Eosinófilos x10 ³ /mm ³	0	0,22	0	0,2	0,28	0,1 – 0,75
Linfócitos x10 ³ /mm ³	3,45	1,32	1,26	2,75	3,06	1 – 4,8
Monócitos x10 ³ /mm ³	1,84	0,66	0,5	0,3	0,69	0,15 – 1,35
Plaquetas x10 ³ /mm ³	162	220	170	294	284	200 – 500
PPT (g/dL)	5,2	5,5	6,6	6,0	6,2	5,5 – 8,0
Albumina (g/dL)	3,26	2,76	3,25	3,13	3,23	2,3 – 3,8
ALT (U/L)	52,3	32,1	31,2	34,4	46,4	< 102
Cálcio total (mg/dL)	9,3	-	-	10,6	8,9	8 – 12
Cloro (mg/dL)	83	-	-	109	120	105 – 120
Colesterol (mg/dL)	84,4	-	-	146,3	155	135 – 270
Creatinina (mg/dL)	0,5	0,69	0,52	1,1	0,78	0,5 – 1,5
FA (U/L)	55,1	40,5	70,9	52,6	76,1	< 152
Fósforo (mg/dL)	3,46	-	-	5,57	4,39	2,6 – 6,8
Glicemia (mg/dL)	118	-	140	97	77,6	60 – 110
Potássio (mg/dL)	4,8	5,1	4,3	4,6	4,04	3,9 – 5,6
Sódio (mg/dL)	141	130,6	148,9	144,3	143,2	141 – 154
Relação Na:K	29:1	25:1	34:1	31:1	35,4	> 30:1
Triglicerídeos (mg/dL)	25,3	-	-	119	40,5	32 – 138
Ureia (mg/dL)	34,2	24,7	27,2	42,7	20,8	10 – 60

ALT, alanina aminotransferase; FA, fosfatase alcalina; PPT, Proteína plasmática total; Na:K, sódio: potássio.

Tabela 2. Resultados da análise do líquido da paciente.

Parâmetro	Resultado	Referência
Aspectos Gerais		
Volume	1,00	mL
Cor	Incolor	Incolor
Aspecto	Translucido	Límpido ou translúcido
pH	9,00	7,00 a 9,00
Densidade	1,008	1,003 – 1,006
Citologia Global		
Células nucleadas	1,00	0 a 5/mm ³
Eritrócitos	2,00	Até 30/mm ³
Citologia Diferencial		
Macrófagos	40	%
Segmentados	60	%
Aspectos Bioquímicos		
Glicose	74	40 – 80 mg/dL
Proteínas	28	25 – 30 mg/dL
Microrganismos	Negativo	Negativo

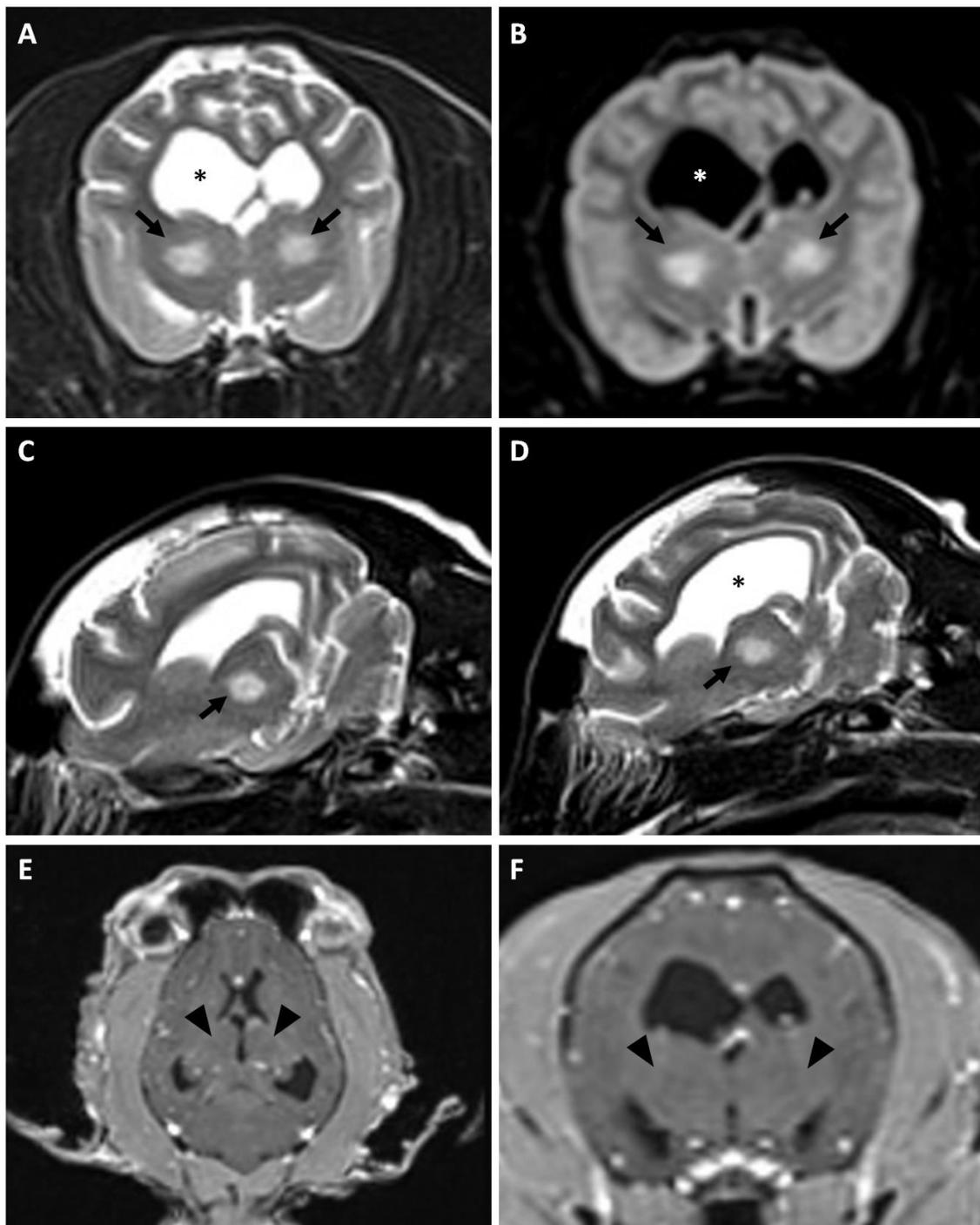


Figura 1. Imagens de ressonância magnética (1,5 tesla) em corte transversal evidenciando hipersinal (seta) nas imagens ponderadas em T2 (A) e Flair (B) bilateralmente na região do tálamo; e corte sagital evidenciando hipersinal (seta) bilateral na região do tálamo na imagem ponderada em T2 (C, D). As lesões apresentam cerca de 0,8 cm de diâmetro cada, percebendo-se ainda assimetria de ventrículos laterais (*) e linha média preservada. Após administração de contraste intravenoso, as imagens ponderadas

em T1 mostram ausência de impregnação de contraste (cabeça de seta) em corte axial (E), e transversal (F).

Referências:

- [1] Peterson ME, Kintzer PP, Kass PH. Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases (1979-1993). *J Am Vet Med Assoc* 1996;208(1);85-91
- [2] Lathan P. Hypoadrenocorticism in dogs. In: Rand J, editor. *Clinical Endocrinology of Companion Animals*. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell, 2013, p. 1-21.
- [3] Scott-Moncrieff JC. Hypoadrenocorticism. In: Feldman EC, Nelson RW, editors. *Canine & Feline Endocrinology*, 4th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier/Saunders, 2015, p. 458-520
- [4] Shiel RE, Mooney CT. Redefining the paradigm of atypical hypoadrenocorticism in dogs. *Companion Animal* 2019;24(2);14-22.
- [5] Church DB. Canine hypoadrenocorticism. In: Mooney CT, Peterson ME, editors. *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*, 4th ed. Gloucester: BSAVA, 2012, p. 156-166.
- [6] MacMillan KL. Neurologic complications following treatment of canine hypoadrenocorticism. *Can Vet J* 2003;44(6);490-2.
- [7] O'Brien DP, Kroll RA, Johnson GC, Covert SJ, Nelson MJ. Myelinolysis after correction of hyponatremia in two dogs. *J Vet Intern Med* 1994;8(1);40-8.
- [8] Laurenro R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1997;126(1);57-62.
- [9] Laurenro R, Lamotte G, Mark AS. Sequential MRI in pontine and extrapontine myelinolysis following rapid correction of hyponatremia. *BMC Res Notes* 2018;11(1);707-711.
- [10] Garg P, Aggarwal A, Malhotra R, Dhall S. Osmotic demyelination syndrome – Evolution of extrapontine before pontine myelinolysis on magnetic resonance imaging. *J Neurosci Rural Pract* 2019;10;126-135.
- [11] Lathan P, Tyler J. Canine hypoadrenocorticism: diagnosis and treatment. *Compend Contin Educ Vet* 2005;27(2);121-131.
- [12] Reusch CE. Glucocorticoid Therapy. In: In: Feldman EC, Nelson RW, editors. *Canine & Feline Endocrinology*, 4th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier/Saunders, 2015, p. 555-577.

- [13] Farr H, Mason BL, Longhofer SL. Randomised clinical non-inferiority trial comparing two formulations of desoxycortone pivalate for the treatment of canine primary hypoadrenocorticism. *Vet Rec* 2020;1-8.
- [14] Thompson AL, Scott-Moncrieff JC, Anderson JD. Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2007;230(8);1190-4.
- [15] Baumstark ME, Sieber-Ruckstuhl NS, Müller C, Wenger M, Boretti FS, Reusch CE. Evaluation of aldosterone concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 2014;28;154-9.
- [16] Jaffey JA, Nurre P, Cannon AB, Declue AE. Desoxycorticosterone pivalate duration of action and individualized dosing intervals in dogs with primary hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 2017;31;1649-1657
- [17] Bovens C, Tennant K, Reeve J, Murphy KF. Basal serum cortisol concentration as a screening test for hypoadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern Med* 2014;28(6);1541-5.
- [18] Tse FL, Welling PG. Prednisolone bioavailability in the dog. *J Pharm Sci* 1977;66(12);1751-4.
- [19] Chastain CB, Graham CL. Adrenocortical suppression in dogs on daily and alternate-day prednisone administration. *Am J Vet Res* 1979;40(7);936-941.
- [20] Brockus CW, Dillon AR, Kemppainen RJ. Effect of alternative-day prednisolone administration on hypophyseal-adrenocortical activity in dogs. *Am J Vet Res* 1999;60(6);698-702.
- [21] Churcher RK, Watson ADJ, Eaton A. Suspected myelinolysis following rapid correction of hyponatremia in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999;35;493-7.
- [22] Nicaise C, Marneffe C, Bouchat J, Gilloteaux J. Osmotic demyelination: from an oligodendrocyte to an astrocyte perspective. *Int J Mol* 2019;20(5);1124-1141.
- [23] Bansal LR. Therapeutic effect of steroids in osmotic demyelination of infancy. *Child Neurol Open* 2018;5;1-4.
- [24] Lathan P, Tyler J. Canine hypoadrenocorticism: pathogenesis and clinical features. *Compend Contin Educ Vet* 2005;27(2);110-120.

5. CONCLUSÕES:

O presente relato de caso demonstra a importância do teste de estimulação com ACTH para o diagnóstico de hipoadrenocorticismos, da realização de mensuração do ACTH endógeno para classificação da doença em primária ou secundária, além de avaliação da função mineralocorticoide através de avaliação sérica dos eletrólitos, devendo ser realizada antes do início da terapia de reposição hidroeletrólítica e suplementação de glicocorticoides e mineralocorticoides (LATHAN & TYLER, 2005; SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

O tratamento do hipoadrenocorticismos deve focar em corrigir a hipotensão, hipovolemia e alterações eletrolíticas enquanto se promove uma adequada suplementação de glicocorticoides e mineralocorticoides (MACMILLAN 2003, SCOTT-MONCRIEFF 2015) evitando-se suplementação excessiva de eletrólitos e corticoides a fim de evitar mielinólise osmótica, síndrome de Cushing e/ou síndrome de Conn;

Aparentemente a terapia padrão de suplementação de glicocorticoides no hipoadrenocorticismos é suficiente para auxiliar na recuperação neurológica dos pacientes, diferentemente de casos de mielinólise osmótica induzida por outras causas de hiponatremia, as quais podem vir a demandar administração de glicocorticoides em doses terapêuticas para reduzir a morbidade e mortalidade da síndrome (BANSAL, 2018).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMANTOS, S.; BOAG, A. Total and ionised calcium concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. **Veterinary Record**, v. 163, n. 1, p. 25-26, jul. 2008.

ADLER, J. A.; DROBATZ, K. J.; HESS, R. S. Abnormalities of serum electrolyte concentration in dogs with hypoadrenocorticism, **Journal of Veterinary Internal Medicine**. Filadélfia, v. 21, n. 6, p. 1168-1173, jun. 2007.

BAKER E. A.; ADLER, S.; VERBALIS, J. G. Blood-brain barrier disruption and complement activation in the brain following rapid correction of chronic hyponatremia. **Experimental Neurology**, v. 165, n. 2, p. 221-230, out. 2000.

BANSAL, L. R.; Therapeutic effect of steroids in osmotic demyelination of infancy. **Child Neurology**, v. 5, p. 1-4, mar. 2018

BAUMSTARK, M. E.; NUSSBERGER, J.; BORETTI, F. S.; BAUMSTARK, M. W.; 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**, v. 28, n. 5, p. 1471-1478, set.-out. 2014

BAUMSTARK, M. E.; SIEBER-RUCKSTUHL, N. S.; MÜLLER, C.; WENGER, M.; BORETTI, F. S.; REUSCH, C. E. Evaluation of aldosterone concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, p. 154-159, jan-fev. 2014.

BOUCHAT, J.; COUTURIER, B.; MARNEFFE, C.; GANKAM-KENGNE, F.; BALAU, B.; DE SWERT, K.; PONCELET, L.; GILLOTEAUX, J.; NICAISE, C. Regional oligodendrocytopathy and astrocytopathy precede myelin loss and blood-brain barrier disruption in a murine model of osmotic demyelination syndrome. **Glia**, v. 66, n. 3, p. 606-622, mar. 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**, v. 28, n. 6, p. 1541-1545, set-out. 2014

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**, v. 32, n. 6, p. 1886-1890, nov-dez. 2018.

BROCKUS, C. W.; DILLON, A. R.; KEMPPAINEN, R. J. Effect of alternative-day prednisolone administration on hypophyseal-adrenocortical activity in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 60, n. 6, p. 698-702, jun. 1999

CHASTAIN, C. B.; GRAHAM, C. L. Adrenocortical suppression in dogs on daily and alternate-day prednisone administration. **American Journal of Veterinary Research**, v. 40, n. 7, p. 936-941, jul. 1979.

CHURCH, D. B. Canine hypoadrenocorticism. *In*: MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. **BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology**, 4th ed. Gloucester: BSAVA, 2012, p. 156-166.

CHURCHER, R. K.; WATSON, A. D. J.; EATON, A. Suspected myelinolysis following rapid correction of hyponatremia in a dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 35, p. 493-497; nov./dez. 1999.

FARR, H.; MASON, B. L.; LONGHOFER, S. L. Randomised clinical non-inferiority trial comparing two formulations of desoxycortone pivalate for the treatment of canine primary hypoadrenocorticism. **Veterinary Record**, p. 1-8, jan. 2020.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. (ed.) Hypoadrenocorticism (Addison's Disease). *In*: **Canine and Feline Endocrinology and reproduction**, 3rd ed. St. Louis, Missouri: Saunders, 2004, p. 394-440.

GALAC, S.; REUSCH, C. E.; KOOISTRA, H. S.; RIJNBERK, A. Adrenals. *In*: KOOISTRA, H. S.; RIJNBERK, A. **Clinical Endocrinology of Dogs and Cats, an Illustrated Text**, 2nd ed. Hannover: Schlütersche, 2010, p. 93-154.

GARG, P.; AGGARWAL, A.; MALHOTRA, R.; DHALL, S. Osmotic demyelination syndrome – Evolution of extrapontine before pontine myelinolysis on magnetic resonance imaging. **Journal of Neurosciences in Rural Practice**, v. 10, n. 1, p. 126-135, jan.-mar. 2019

GOW, A. G.; GOW, D. J.; BELL, R.; EVANS, H.; MELLANBY, R. J. Insulin concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. **Research in Veterinary Science**, v. 93, n. 1, p. 97-99, ago. 2012.

GOW, A. G.; GOW, D. J.; BELL, R.; SIMPSON, J. W.; CHANDLER, M. L.; EVANS, H.; MELLANBY, R. J. Calcium metabolism in eight dogs with hypoadrenocorticism. **Journal of Small Animal Practice**, v. 50, n. 8, p. 426-430, ago. 2009.

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**, v. 57, n. 5, p. 227-233, mai. 2016.

HERRTAGE, M. E. Hypoadrenocorticism. *In*: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (ed.) **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, 6th ed. Filadélfia: WB Saunders, 2005, p. 1612-1622.

HOERAUF, A.; REUSCH, C. Ultrasonographic evaluation of the adrenal gland in six dogs with hypoadrenocorticism. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 35, n. 3, p. 214-218, mai.-jun. 1999.

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**, v. 31, n. 6, p. 1649-1657, nov. 2017.

- KINTZER, P. P.; PETERSON, M. E. Treatment and longterm follow-up of 205 dogs with hypoadrenocorticism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 11, n. 2, p. 43-49, mar-abr. 1997.
- LATHAN, P. Hypoadrenocorticism in dogs. *In*: RAND, J.; **Clinical Endocrinology of Companion Animals**. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell, 2013, p. 1-21.
- 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**, v. 28, n. 5, p. 1546-1550, set-out. 2014.
- LATHAN, P.; TYLER, J. Canine hypoadrenocorticism: diagnosis and treatment. **Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian – North American Edition**, v. 27, n. 2, p. 121-131, fev. 2005.
- LATHAN, P.; TYLER, J. Canine hypoadrenocorticism: pathogenesis and clinical features. **Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian – North American Edition**, v. 27, n. 2, p. 110-120, fev. 2005.
- LAURENO, R.; KARP, B. I. Myelinolysis after correction of hyponatremia. **Annals of Internal Medicine**, v. 126, n. 1, p. 57-62, jan. 1997.
- LAURENO, R.; LAMOTTE, G.; MARK, A. S. Sequential MRI in pontine and extrapontine myelinolysis following rapid correction of hyponatremia. **BMC Research Notes**, v. 11, n. 1, p. 707-711, out. 2018.
- MAC MILLAN, K. L. Neurologic complications following treatment of canine hypoadrenocorticism. **Canadian Veterinary Journal**, v. 44, n. 6, p. 490-492, jun. 2003.
- MELIÁN, C.; PETERSON, M. E. Diagnosis and treatment of naturally occurring hypoadrenocorticism in 42 dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 37, n. 6, p. 268-275, jun. 1996.
- MURASE, T.; SUGIMURA, Y.; TAKEFUJI, S.; OISO, Y.; MURATA, Y. Mechanisms and therapy of osmotic demyelination. **The American Journal of Medicine**, v. 119, n. 7, p. S69-S73, jul. 2006.
- NICAISE, C.; MARNEFFE, C.; BOUCHAT, J.; GILLOTEAUX, J. Osmotic demyelination: from an oligodendrocyte to an astrocyte perspective. **International Journal of Molecular Science**, v. 20, n. 5, p. 1124-1141, mar. 2019.
- NIELSEN, L.; BELL, R.; ZOIA, A.; MELLOR, J. J.; NEIGER, R.; RAMSEY, I. Low ratios of sodium to potassium in the serum of 238 dogs. **Veterinary Record**, v. 162, n. 14, p. 431-435, abr. 2008.

O'BRIEN, D. P.; KROLL, R. A.; JOHNSON, G. C.; COVERT, S. J.; NELSON, M. J. Myelinolysis after correction of hyponatremia in two dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 8, n. 1, p. 40-48, jan./fev. 1994.

PETERSON, M.E.; KINTZER, P. P.; KASS, P. H.; Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases (1979-1993). **J Am Vet Med Assoc**, v. 208, n. 1, p. 85-91, jan. 1996.

REUSCH, C. E. Glucocorticoid Therapy. *In*: FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. **Canine & Feline Endocrinology**, 4th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier/Saunders, 2015, p. 555-577.

ROBINSON, A.; VERBALIS, J. G. Posterior Pituitary. *In*: MELMED, S.; POLONSKY, K. S.; LARSENAND, P. R.; KRONENBERG, H. M. **Williams Textbook of Endocrinology**, 11th ed. Filadélfia: Saunders/Elsevier, 2011. P. 291-323.

SCOTT-MONCRIEFF, J. C. Hypoadrenocorticism. *In*: FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. **Canine & Feline Endocrinology**, 4th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier/Saunders, 2015, p. 458-520.

SHIEL, R. E.; MOONEY, C. T. Redefining the paradigm of atypical hypoadrenocorticism in dogs. **Companion Animal**, v. 24, n. 2, p. 14-22, fev. 2019.

SUGIMURA, Y.; MURASE, T.; TAKEFUJI, S.; HAYASAKA, S.; TAKAGISHI, Y.; OISO, Y.; MURATA, Y. Protective effect of dexamethasone on osmotic-induced demyelination in rats. **Experimental Neurology**, v. 129, n. 1, p. 178-183, mar. 2005.

THOMPSON, A. L.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C.; ANDERSON, J. D. Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985-2005). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 230, n. 8, p. 1190-1194, abr. 2007.

TSE, F. L. S.; WELLING, P. G. Prednisolone bioavailability in the dog. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 66, n. 12, p. 1751-1754, dez. 1977.

VERBALIS, J. G.; GULLANS, S. R. Hyponatremia causes large sustained reductions in brain content of multiple organic osmolytes in rats. **Brain Research**, v. 567, n. 2, p. 274-282, dez. 1991.

WENGER, M.; MÜLLER, C.; KOOK, P. H.; REUSCH, C. E. Ultrasonographic evaluation of adrenal glands in dogs with primary hypoadrenocorticism or mimicking diseases. **Veterinary Record**, v. 167, n. 6, p. 207-210, ago. 2010.