

AGGIORNAMENTI SULLA TERAPIA DEL MORBO DI ADDISON NEL CANE

Stefania Golinelli, Eleonora Malerba, Federico Fracassi

Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie

Università di Bologna

Introduzione

L'ipoadrenocorticismo o Morbo di Addison è una sindrome conseguente ad una insufficiente produzione di glucocorticoidi e/o mineralcorticoidi da parte della sostanza corticale delle ghiandole surrenali. Queste due categorie di ormoni sono assolutamente indispensabili per l'organismo ed una loro carenza è potenzialmente fatale per il paziente.

Nel cane l'ipoadrenocorticismo ha una prevalenza che si aggira approssimativamente tra lo 0,06% e lo 0,28% (Kelche et al, 1998). Può essere classificato in una forma primaria (circa il 95% dei casi), causata da una distruzione di entrambe le ghiandole surrenali conseguente, nella maggior parte dei casi, ad un meccanismo autoimmune, e in una forma secondaria causata da una ridotta secrezione dell'ormone trofico specifico (ormone adrenocorticotropo o ACTH) da parte dell'ipofisi; quest'ultima è generalmente conseguente a processi neoplastici e, meno comunemente, a problemi infiammatori o traumatici (Velardo et al, 1992; Thodou et al, 1995; Platt et al, 1999).

I segni clinici in corso di ipoadrenocorticismo canino possono comparire in maniera acuta o stabilirsi in modo graduale. In quest'ultimo caso essi sono caratterizzati da un andamento "altalenante", mentre la cosiddetta *crisi addisoniana* è, in genere, scatenata da un evento stressante. I sintomi più frequentemente riferiti dai proprietari di cani affetti da insufficienza surrenalica sono quelli secondari alla carenza glucocorticoidea: anoressia/disoressia, vomito, letargia/depressione, debolezza/astenia, dimagrimento, diarrea e tremori; più raramente anche poliuria, polidipsia e dolore addominale e quelli secondari alla carenza mineralcorticoidea che tendono ad essere più gravi e più intensi, con una grave disidratazione che può portare fino al collasso e allo shock ipovolemico. Meno comunemente si possono osservare crisi convulsive ipoglicemiche, crampi muscolari e sanguinamenti gastroenterici.

TERAPIA

L'approccio terapeutico all'ipoadrenocorticismo varia a seconda dal fatto che il paziente si presenti in crisi surrenalica (*crisi addisoniana*) o con segni clinici indicativi di malattia cronica ma emodinamicamente stabile.

La *crisi addisoniana* è una condizione pericolosa che richiede un trattamento immediato poiché un ritardo sulle misure terapeutiche, ad esempio in attesa dei risultati di laboratorio, può risultare fatale

per il paziente. Gli obiettivi della terapia d'urgenza sono la correzione dell'ipotensione, dell'ipovolemia, degli squilibri elettrolitici (in particolare il trattamento dell'iperkaliemia), dell'acidosi metabolica, dell'ipoglicemia e, quando presente, dell'anemia. Pertanto, i punti salienti della terapia consistono nella scelta di una adeguata fluidoterapia, in una corretta integrazione ormonale, nella gestione dell'iperkaliemia e delle terapie di supporto.

Per quanto riguarda la terapia cronica dell'ipoadrenocorticismo primario, questa si basa su una corretta integrazione ormonale fornita sia dalla componente glucocorticoidea che mineralcorticoidea nel caso della forma tipica (carenza di entrambe le componenti), solo della componente glucocorticoidea nel caso della forma atipica (carenza della componente glucocorticoidea).

TERAPIA CRISI ADDISONIANA (figura 1)

Fluidoterapia

La fluidoterapia costituisce il punto cruciale della terapia della crisi addisoniana poiché il trattamento dello shock è prioritario in questi soggetti. La scelta di una fluidoterapia idonea alle esigenze del paziente riesce, generalmente, a correggere in parte le alterazioni elettrolitiche che ne mettono a rischio la vita.

È opportuno applicare un catetere endovenoso a livello della vena giugulare o cefalica. Prima di procedere alla somministrazione di qualsiasi farmaco o fluido, andrebbe raccolto un campione di urine ed eseguito un prelievo venoso per le determinazioni ematobiochimiche di base e per la misurazione del cortisolo basale. A questo punto si procede all'inoculazione di ormone adrenocorticotropo (ACTH, alla dose di 5 µg/kg fino ad un massimo di 250 µg per via endovenosa) per testare la risposta surrenalica e contemporaneamente si inizia la fluidoterapia. La soluzione fisiologica (cloruro di sodio allo 0,9%) rappresenta il fluido di scelta in questa fase della patologia. Tale cristalloide, infatti, oltre a correggere ipovolemia ed ipotensione, contrasta l'iponatremia e l'ipocloremia (fornendo sodio e cloro), riduce inoltre l'iperkaliemia sia per semplice diluizione (poiché non contiene potassio), sia migliorando la perfusione renale e la filtrazione glomerulare (più potassio viene così escreto dai reni). Possibili svantaggi conseguenti all'utilizzo di questo fluido sono il suo potenziale effetto acidificante e il rischio di indurre un troppo rapido incremento della natremia. Infatti, in corso di iponatriemia protratta, l'encefalo mette in atto dei meccanismi di adattamento per prevenire l'edema cerebrale. La rapida somministrazione di sodio in un cane affetto da iponatremia cronica causa un grave stress osmotico per le cellule cerebrali, incapaci di reagire alla nuova situazione proprio per via dei meccanismi adattativi che hanno messo in atto; il danno così arrecato al tessuto cerebrale si rende evidente tramite possibili segni neurologici (O'Brien et al, 1994; Brady et al, 1999). Vanno quindi monitorati attentamente i livelli di sodio

durante la terapia della crisi addisoniana, limitando la sua crescita ad un massimo di 10-12 mEq/L/giorno evitando l'utilizzo di soluzioni saline ipertoniche (Churcher et al, 1999).

Nei pazienti ipotesici e anche ipoprotidemici può essere preso anche in considerazione l'utilizzo di colloidi da somministrare in bolo alla dose di 5 ml/kg in 30 minuti. Nella fase iniziale della terapia, lo shock va trattato con l'infusione di soluzione fisiologica in boli da 20-30 ml/kg in 20 minuti fino a quando il paziente non risulta emodinamicamente stabile (fino a 60-90 ml/kg/h nelle prime 1-2 ore) (Boysen, 2008). Una volta che il paziente si presenta stabile e l'ipovolemia si è risolta (frequenza cardiaca nella norma, pressione sanguigna sistemica 90-100 mmHg, lattati ematici diminuiti del 50% o normalizzati e miglioramento dello stato del sensorio), si può passare a una fluidoterapia che tenga conto del fabbisogno di mantenimento, della percentuale di disidratazione e delle perdite conseguenti a vomito/diarrea e alla poliuria/polidipsia (molto importanti da monitorare, eventualmente tramite cateterismo urinario, soprattutto per assicurarsi che non vi sia un danno renale con conseguente oliguria o anuria). In genere il dosaggio che si ottiene considerando queste variabili è di 90-120 ml/kg/giorno (3,75-5 ml/kg/ora).

La soluzione fisiologica può essere sostituita con soluzione di Ringer nel momento in cui le concentrazioni elettrolitiche sieriche siano tornate nei *range* fisiologici (solitamente dopo 12-24 ore di terapia).

Infine, se si sospetta o si è certi di una condizione di ipoglicemia, è opportuno integrare alla fluidoterapia del destrosio al 50%, in modo da ottenere una soluzione che abbia una concentrazione finale di destrosio pari al 5%.

Supplementazione ormonale

Non appena prelevato il campione ematico necessario per rilevare la cortisolemia post-stimolazione con ACTH, si può intraprendere la terapia glucocorticoidea e mineralcorticoidea. È di grande importanza tenere presente che le dosi di corticosteroidi generalmente raccomandate devono essere da 3 a 10 volte superiori rispetto a quelle fisiologiche o anche maggiori in pazienti emodinamicamente instabili. Una buona scelta iniziale può essere il desametasone somministrato per via endovenosa ad un dosaggio di 0,5-2 mg/kg, ripetuto ogni 2-6 ore al dosaggio di 0,05-0,1 mg/kg. Un importante vantaggio di questo farmaco consiste nel fatto che, a differenza degli altri glicocorticoidi, non cross-reagisce con la metodica per la determinazione del cortisolo, e può quindi essere somministrato al paziente immediatamente, anche prima dell'esecuzione del test di stimolazione con ACTH (Kemppainen et al, 1989). Il desametasone, inoltre, nonostante vada a diminuire la produzione di cortisolo in risposta alla somministrazione di ACTH fino al 35% in meno per 1-3 giorni a seconda del dosaggio somministrato, permette comunque di distinguere i risultati del test di stimolazione di cani con patologie non surrenaliche da cani affetti da

ipoadrenocorticismo (Kemppainen et al, 1989). Le alternative al desametasone sono il prednisolone sodio succinato EV alla dose di 1-2 mg/kg e ripetuto ogni 6 ore alla dose di 0,5 mg/kg, l'idrocortisone emisuccinato o fosfato EV alla dose di 5 mg/kg e ripetuto ogni 6 ore alla dose di 1 mg/kg oppure in infusione continua alla dose di 0,625 mg/kg/ora. L'idrocortisone emisuccinato ha il vantaggio di possedere attività mineralcorticoidea e può diminuire la quantità di fluidi necessari per la rianimazione (Gunn et al, 2016). Gli autori del presente articolo solitamente prediligono l'infusione continua con idrocortisone. E' opportuno continuare con questo protocollo fino a quando non sia possibile passare all'integrazione di glucocorticoidi per via orale.

La terapia con mineralcorticoidi si rende necessaria per mantenere l'equilibrio elettrolitico dell'organismo; l'integrazione va presa in considerazione in pazienti in shock non responsivi alla fluidoterapia anche prima di avere confermato la diagnosi. Uno dei farmaci più utilizzati per la sua estrema efficacia e l'unico il cui uso è consentito in ambito veterinario, è il desossicorticosterone pivalato (DOCP) (Zycortal®), un ormone mineralcorticoide puro, che diversamente dagli altri mineralcorticoidi ha un'attività glucocorticoidea molto limitata. Il dosaggio di partenza suggerito dalla casa farmaceutica è pari a 2,2 mg/kg per via sottocutanea. Tuttavia, studi recenti hanno dimostrato come dosaggi di partenza più bassi (1,5 mg/kg per via sottocutanea) siano sufficienti per un ottimo controllo della patologia (Sieber-Ruckstuhl et al, 2019). Un importante vantaggio del DOCP consiste nel fatto che non determina l'insorgenza di effetti collaterali, anche se somministrato a cani in cui non venga confermata la diagnosi di ipoadrenocorticismo (Chow et al, 1993; Kaplan e Peterson, 1995).

Un'alternativa al DOCP, in corso di terapia per crisi addisoniana, è rappresentata dall'idrocortisone emisuccinato, un farmaco che possiede sia attività glicocorticoide che mineralcorticoide e che risulta molto affidabile nel trattamento dell'ipoadrenocorticismo umano. Va, infine, ricordato il fludrocortisone acetato (*Florinef*®), che tuttavia raramente viene utilizzato nelle crisi surrenaliche acute, in quanto è disponibile solamente in compresse.

Terapia aggiuntiva

Nella maggior parte dei casi le alterazioni elettrolitiche si risolvono con la sola somministrazione di fluidi. Nei rari casi in cui la soluzione fisiologica non sia sufficiente ad abbassare rapidamente i livelli di potassio in circolo e il paziente sia sintomatico (bradicardia, assenza dell'onda P o prolungamento dell'intervallo P-R all'ECG), può essere necessario intervenire con altre strategie. Per proteggere il miocardio dalla condizione di iperkaliemia si può prendere in considerazione l'infusione endovenosa di gluconato di calcio al 10 % (0,5-1 ml/kg o 2-10 ml/cane in 10-20 minuti), avendo però l'accortezza di monitorare continuamente l'ECG durante l'infusione e sospendendola immediatamente nel caso in cui insorgano aritmie. Questo tipo di trattamento non ha alcun effetto

diretto sulla kaliemia ma si limita a contrastare temporaneamente (circa 30 minuti) gli effetti pericolosi che questa esercita sulla funzionalità miocardica (Schaer, 2001; Feldman e Nelson, 2004; Tag e Day, 2008)

Diversamente, per abbassare le concentrazioni di potassio, si può ricorrere alla somministrazione EV di glucosio (1-2 grammi per unità di insulina) e insulina (0,2 U/kg) in infusione continua. Favorire l'ingresso del glucosio nelle cellule determina il passaggio degli ioni potassio dal compartimento vascolare a quello intracellulare, con conseguente abbassamento della kaliemia. In alternativa è possibile anche effettuare un'inoculazione intramuscolare o endovenosa di insulina regolare alla dose di 0,06-0,125 U/kg associata alla contemporanea somministrazione di 20 ml di soluzione glucosata al 10% per ogni unità di insulina.

Nei casi in cui l'iperkaliemia e l'acidosi non migliorino con la semplice fluidoterapia può essere presa in considerazione anche la somministrazione di bicarbonato di sodio in quanto l'innalzamento del pH promuove l'ingresso del potassio all'interno delle cellule. Questi vanno infusi per via endovenosa in quantità pari a circa il 25-50% del deficit calcolato in un periodo di 6 ore.

Altre terapie di supporto sono rappresentate da eventuali trasfusioni con emocomponenti nei pazienti con grave anemia secondaria a sanguinamenti gastroenterici, gastroprotettori (sucralfato, anti-H₂, inibitori della pompa protonica), antiemetici (maropitant, metoclopramide, ondansetron) e antibiotici in pazienti con vomito, diarrea, ulcere del tratto gastroenterico o ileo paralitico (Scott-Moncrieff, 2015).

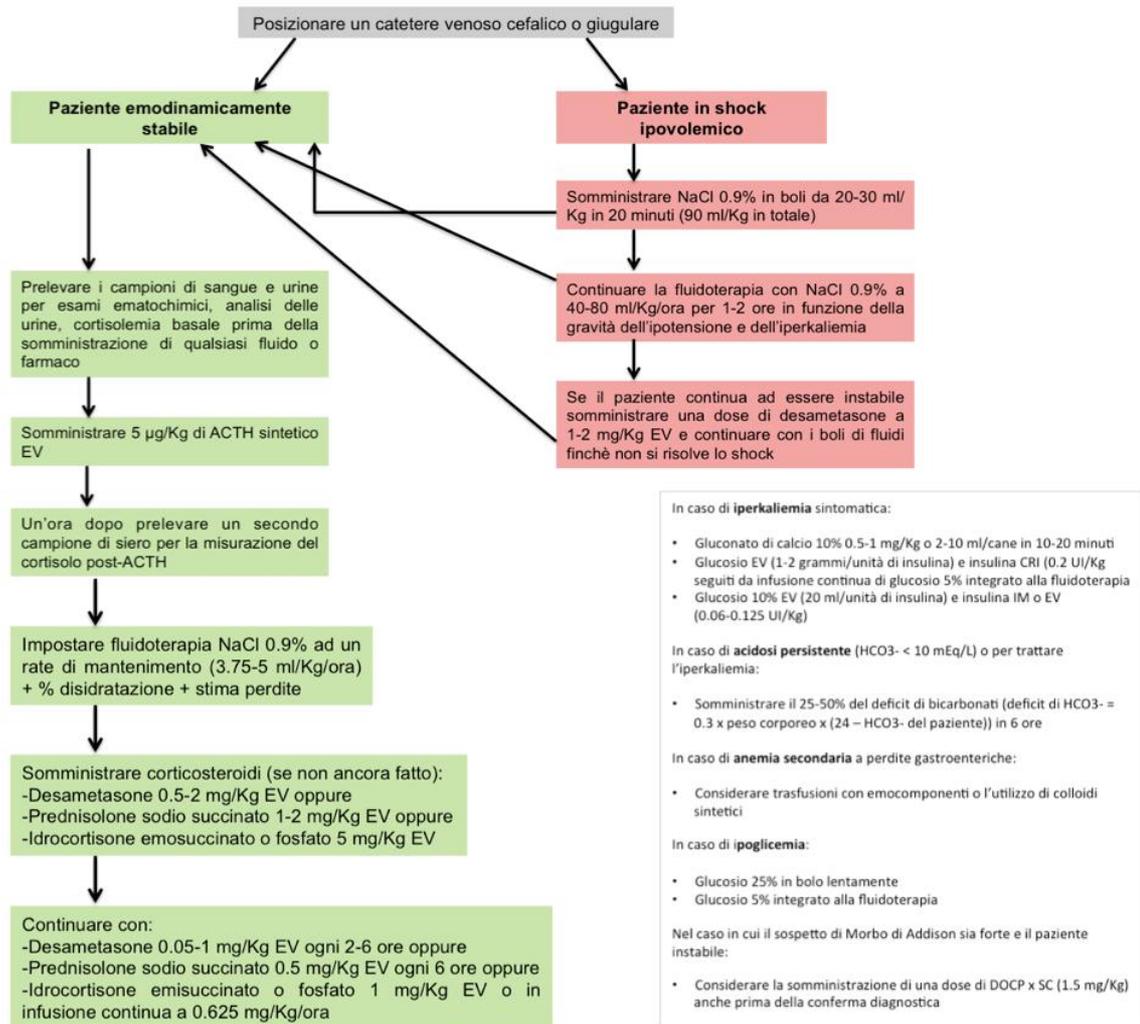


Figura 1 Trattamento di emergenza della crisi addisoniana

TERAPIA DI MANTENIMENTO

Mineralcorticoidi

Il farmaco di prima scelta per la supplementazione mineralcorticoidea in corso di ipoadrenocorticismo primario è il desossicorticosterone pivalato (DOCP) (*Zycortal*®). Come seconda scelta, è possibile utilizzare il fludrocortisone acetato (*Florinef*®). I soggetti che presentano elettroliti normali al momento della diagnosi (ipoadrenocorticismo primario atipico) non richiedono la supplementazione mineralcorticoidea ma devono essere sottoposti a un monitoraggio seriale degli elettroliti per controllare l'eventuale sviluppo di alterazioni elettrolitiche e la necessità dell'integrazione mineralcorticoidea.

Il DOCP, un ormone mineralcorticoide puro che, diversamente dagli altri mineralcorticoidi, ha un'attività glucocorticoidea molto limitata, è il farmaco di scelta per la terapia del Morbo di Addison nel cane. Si tratta di un estere insolubile del desossicorticosterone, formulato in sospensione microcristallina da somministrare per via sottocutanea o intramuscolare (Lynn e Feldman, 1991; McCabe et al, 1995), efficace dopo poche ore dall'inoculazione ed avente lunga durata di azione (circa 25-30 giorni). Fino a poco tempo fa questo farmaco non era reperibile in Italia ed era necessario importarlo dall'estero (*Percorten-V*® Novartis Animal Health US, Greensboro, North Carolina) a prezzi proibitivi per un proprietario. Dal 2015 è in commercio in Italia con il nome di *Zycortal*®, (Dechra Veterinary Products) a un costo decisamente più accessibile. Tale farmaco è attualmente l'unico mineralocorticoide registrato per il trattamento del Morbo di Addison nel cane.

Essendo prodotto da una casa farmaceutica differente, *Zycortal*® differisce leggermente dal *Percorten-V*; in particolare, fra gli eccipienti vi è il clorocresolo al posto del thimrosal e per quanto riguarda il surfattante vi è il polisorbato 60 al posto di polisorbato 80. Negli studi farmacologici effettuati, *Zycortal*® si è dimostrato sovrapponibile a *Percorten-V*® e per questo motivo il dosaggio di partenza suggerito dalla casa farmaceutica è rimasto lo stesso, prevedendo la somministrazione di 2,2 mg/kg per via sottocutanea ogni 25 giorni circa (Melian e Peterson, 1996). Tuttavia, studi recenti hanno dimostrato come dosaggi di partenza più bassi (1,5 mg/kg) siano solitamente sufficienti per un ottimo controllo della patologia (Bates e Schall, 2013; Sieber-Rucksthul et al, 2018).

Esiste un unico studio pubblicato che abbia valutato l'intervallo di tempo tra una somministrazione e l'altra di DOCP ed è stato condotto su soggetti trattati con Percorten-V (Jaffey et al, 2017) e non con Zycortal®. È possibile, infatti, che molti soggetti risultino ben controllati anche con un intervallo di somministrazione leggermente maggiore rispetto ai 25-30 giorni raccomandati. Nonostante ciò, non essendoci, ad oggi, studi pubblicati a questo proposito sullo Zycortal®, la raccomandazione è di non eccedere i 30 giorni di tempo tra una somministrazione e l'altra. Si tratta di un intervallo di tempo che permette di ridurre il costo del farmaco ed è facile da ricordare sia per il proprietario che per il veterinario. Essendo il DOCP un mineralocorticoide, la componente glicocorticoidea va fornita attraverso la supplementazione quotidiana di prednisolone/prednisone a 0,1-0,25 mg/kg SID PO.

È importante monitorare il cane che intraprende una terapia a base di DOCP eseguendo la prima valutazione degli elettroliti a 10-15 giorni e la seconda a 25-30 giorni dalla somministrazione del farmaco per i primi 1-2 mesi, fino al raggiungimento del dosaggio e dell'intervallo di somministrazione corretti. Il controllo a 10-15 giorni (picco di attività del farmaco) ha la finalità di valutare se sono necessari adeguamenti del dosaggio, mentre il controllo a 25-30 giorni serve a modificare l'intervallo di somministrazione. È opinione degli autori che nel monitoraggio terapeutico, piuttosto di utilizzare il rapporto Na/K, sia meglio valutare singolarmente le concentrazioni dei due elettroliti.

Molti cani richiedono un dosaggio più basso rispetto alla dose di partenza raccomandata (Kintzer e Peterson, 1997; Bates et al, 2013, Sieber-Ruckshul et al, 2018) (Figura 2).

Una volta individuata la posologia ad hoc per il singolo soggetto, si può istruire il proprietario a somministrare egli stesso il farmaco (risospensione del farmaco, aspirazione e inoculazione), ma sono comunque consigliati controlli semestrali in quanto la richiesta dell'organismo potrebbe modificarsi nel tempo (anche in funzione a variazioni del peso corporeo). I cani trattati con DOCP possono sviluppare poliuria/polidipsia, che si accentua ancora di più nella settimana subito successiva alla somministrazione. Ciò può verificarsi conseguentemente ad una eccessiva supplementazione con glucocorticoidi o perché il dosaggio di DOCP è maggiore rispetto al fabbisogno. In questo caso è opportuno prima provare a ridurre l'integrazione glucocorticoidea e in secondo luogo ridurre la dose di DOCP fino a quando la poliuria/polidipsia non sia risolta.

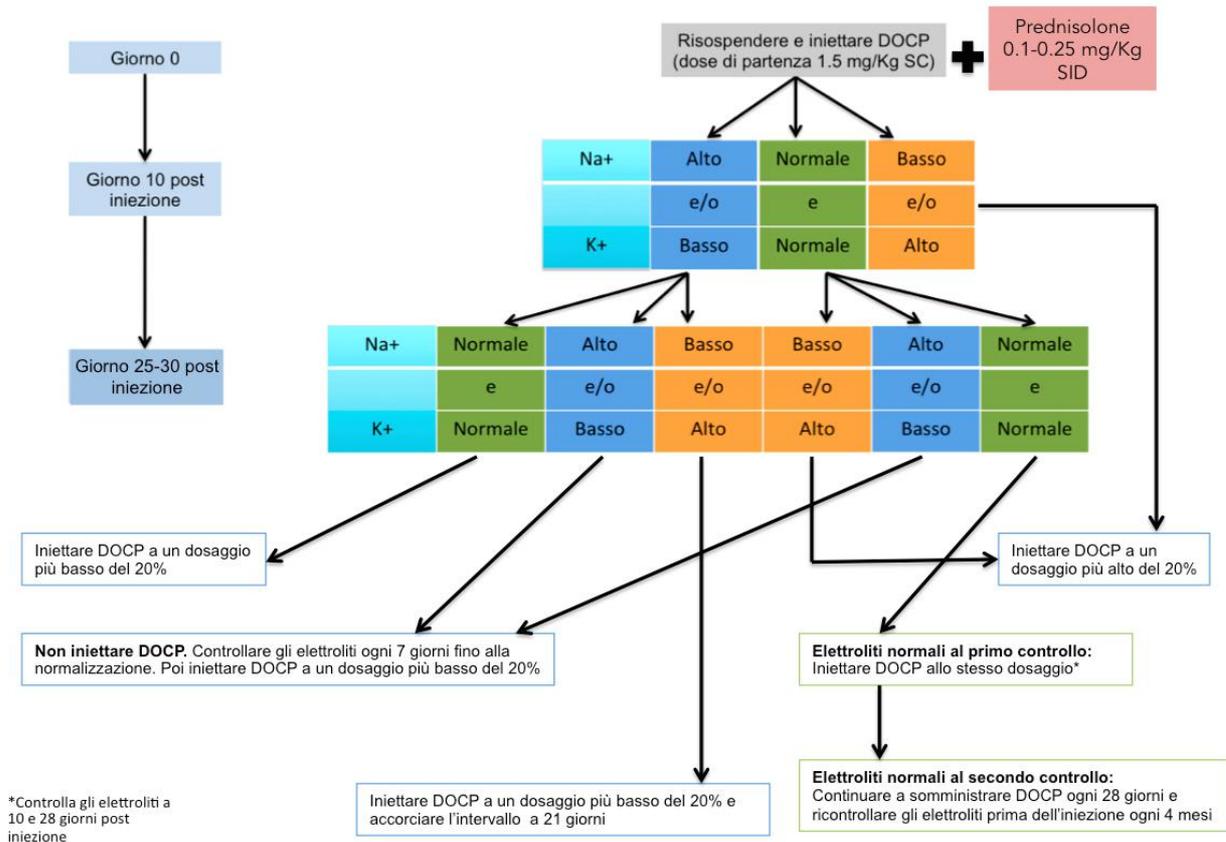


Figura 2 Schema di monitoraggio della terapia con DOCP

Il fludrocortisone acetato (nome commerciale *Florinef*®) è un mineralcorticoide sintetico che, a differenza del DOCP, possiede anche una attività glucocorticoidea intrinseca. Rispetto al DOCP ha una efficacia inferiore nel controllo degli elettroliti (Baumstark et al, 2014). Il *Florinef*®, disponibile sotto forma di compresse da 0,1 mg, non è presente in commercio in Italia; è però presente nella Repubblica di San Marino e in Svizzera. Il dosaggio iniziale è di 0,015-0,020 mg/kg/giorno (0,02 mg/kg), somministrato in dose singola o diviso in due somministrazioni giornaliere. Anche in questo caso, come per il DOCP, l'efficacia terapeutica viene valutata sulla base della concentrazione elettrolitica. Modifiche di dosaggio di 0,05-0,1 mg/giorno devono essere effettuate sulla base della presenza di alterazioni elettrolitiche. Gli elettroliti devono essere controllati, inizialmente, ogni settimana fino alla stabilizzazione all'interno dei range di riferimento. Una volta normalizzati gli elettroliti vanno monitorati mensilmente per i primi 3-6 mesi e successivamente ogni 3-6 mesi. In molti cani in terapia con fludrocortisone, il dosaggio giornaliero del farmaco richiesto per mantenere gli elettroliti nei range aumenta nei primi 6-12 mesi fino a una

dose pari a 0,02-0,03 mg/kg/giorno (Meliàn e Peterson, 1996; Kintzer e Peterson, 1997). Questo probabilmente succede perché si aggrava la distruzione corticale e/o per un'alterazione dell'assorbimento o del metabolismo del farmaco (Kintzer e Peterson, 1997). Il principale svantaggio di questo farmaco è conseguente alla sua attività glucocorticoidea. Può quindi succedere, e purtroppo non così infrequentemente, che con il dosaggio necessario per ottenere un normale equilibrio elettrolitico si manifestino sintomi dovuti ad un eccesso di glucocorticoidi (poliuria, polidipsia, polifagia, perdita di peso). In questi casi è necessario sospendere eventuali glucocorticoidi aggiuntivi e, se la sintomatologia non regredisce, è opportuno sostituire il fludrocortisone con il DOCP, dotato di soli effetti mineralcorticoidei. Alcuni cani in terapia con fludrocortisone possono sviluppare ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e iperglicemia come conseguenza di un ipercortisolismo iatrogeno e che solitamente si risolvono una volta passati al DOCP. Il fludrocortisone acetato può, inoltre, essere molto costoso, soprattutto in cani di grossa taglia; per questo motivo il DOCP può essere la scelta migliore anche in termini economici. Nell'uomo il monitoraggio della terapia avviene valutando la renina plasmatica. Nella pratica veterinaria ciò non viene effettuato in quanto la misurazione di questo parametro è costosa e viene effettuata soltanto in determinati laboratori. Tuttavia, dai risultati di uno studio è emerso che, nei cani trattati con DOCP, le concentrazioni plasmatiche di renina fossero significativamente più basse rispetto a quelle dei cani trattati con fludrocortisone, rendendo il DOCP migliore come farmaco per la supplementazione mineralcorticoidea dei cani con ipoadrenocorticismo (Baumstarck et al, 2014).

Glucocorticoidi

Il farmaco di scelta per la supplementazione della componente glucocorticoidea nei cani con ipoadrenocorticismo è il prednisolone (Feldman e Nelson, 2004). Questo è dovuto sia al basso costo che al facile controllo dei livelli ematici del farmaco. Per quanto riguarda i cani trattati con fludrocortisone, solamente il 50% circa di essi richiede una terapia glucocorticoide aggiuntiva; quest'ultima è invece quasi sempre necessaria quando la fonte di mineralcorticoidi è rappresentata dal DOCP. Il dosaggio fisiologico richiesto di prednisolone è di 0,1-0,25 mg/kg/giorno anche in alcuni casi è sufficiente una dose di 0,05 mg/kg/giorno. In seguito alla diagnosi solitamente il paziente è dimesso con un dosaggio maggiore, pari a 0,5-1 mg/kg/giorno che dovrà essere diminuito nelle settimane successive. Le modificazioni dei dosaggi devono essere fatte sulla base dei segni clinici (vomito, diarrea, anoressia) e degli effetti collaterali (poliuria, polidipsia, polifagia e affanno).

Durante eventi stressanti quali chirurgie, traumi, malattie o episodi particolarmente agitati/eccitanti per l'animale (fuochi d'artificio, temporali) è consigliato aumentare il dosaggio

glucocorticoideo giornaliero anche di 2-10 volte per evitare di incorrere in una crisi addisoniana. Tutti i proprietari, infatti, devono essere consapevoli che qualsiasi fonte di stress pone a rischio l'animale.

BIBLIOGRAFIA

- Baumstark ME, Nussberger J, Boretti FS, Baumstark MW, Riond B, Reusch CE, Sieber-Ruckstuhl NS. Use of plasma renin activity to monitor mineralocorticoid treatment in dogs with primary hypoadrenocorticism: desoxycorticosterone versus fludrocortisone. *J Vet Intern Med*, 28:1471, 2014.
- Boysen SR. Fluid and electrolyte therapy in endocrine disorders: diabetes mellitus and hypoadrenocorticism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 38:699, 2008.
- Brady CA et al. Severe neurologic sequelae in a dog after treatment of hypoadrenal crisis. *J Am Vet Med Assoc*, 215:222, 1999.
- Chow E et al. Toxicity of desoxycorticosterone pivalate given at high dosages to clinically normal Beagles for six months. *Am J Vet Res*, 54:1954, 1993.
- Churcher RK et al. Suspected myelinosis following rapid correction of hyponatremia in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 35:493, 1999.
- Feldman EC e Nelson RW. Hypoadrenocorticism (Addison's disease). In: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. St. Louis: Elsevier, 2004. p 394–439.
- Gunn E et al. Hydrocortisone in the management of acute hypoadrenocorticism in dogs: a retrospective series of 30 cases. *J Small Anim Pract*. 57:227, 2016. [SEP]
- Jaffey JA et al. Desoxycorticosterone pivalate duration of action and individualized dosing intervals in dogs with primary hypoadrenocorticism. *Journal Vet Intern Med*. 31:1649, 2017.
- Kaplan AJ e Peterson ME. Effects of desoxycorticosterone pivalate administration on blood pressure in dogs with primary hypoadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc*, 206:327, 1995.
- Kelch WJ et al. Canine hypoadrenocorticism (Addison's disease). *Comp Small Anim Pract*, 20:921, 1998.
- Kemppainen RJ et al. Effects of a single intravenously administered dose of dexamethasone on response to the adrenocorticotrophic hormone stimulation test in dogs. *Am J Vet Res*, 50:1914, 1989.
- Kintzer PP e Peterson ME. Treatment and long-term follow-up of 205 dogs with hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med*, 11:43, 1997.
- Kintzer PP e Peterson ME. Treatment and long-term follow-up of 205 dogs with

- hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 11:43, 1997.
- Lynn R e Feldman EC. Treatment of hypoadrenocorticism with microcrystalline desoxycorticosterone pivalate. *Br Vet J*, 147:478, 1991.
 - McCabe M et al. Subcutaneous administration of desoxycorticosterone pivalate for the treatment of canine hypoadrenocorticism. *J Am Anim Hosp Assoc*, 31:151, 1995.
 - Melian C e Peterson ME. Diagnosis and treatment of naturally occurring hypoadrenocorticism in 42 dogs. *J Am Anim Pract*, 37:268, 1996.
 - Melián C e Peterson ME. Diagnosis and treatment of naturally occurring hypoadrenocorticism in 42 dogs. *J Small Anim Pract* 37:268, 1996.
 - O'Brien DP et al. Myelinolysis after correction of hyponatremia in two dogs. *J Vet Intern Med*, 8:40, 1994.
 - Platt SR et al. Secondary hypoadrenocorticism associated with craniocerebral trauma in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 35:117, 1999.
 - Schaer M. The treatment of acute adrenocortical insufficiency in the dog. *J Vet Emerg Crit Care*, 11:7, 2001.
 - Scott-Moncrieff JC. Hypoadrenocorticism. In: *Canine and Feline Endocrinology*. ST Louis: Elsevier, 2015 p 485-520.
 - Sieber-ruckstuhl NS et al. Evaluation of a low-dose desoxycorticosterone pivalate treatment protocol for long-term management of dogs with primary hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med*, 2019.
 - Tag TL e Day TK. Electrocardiographic assessment of hyperkalemia in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care* 18:61, 2008
 - Thodou E et al. Lymphocytic hypophysitis: clinicopathological findings. *J Clin Endocrinol Metab*, 80:2302, 1995.
 - Velardo A et al. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency secondary to hypothalamic deficit of corticotrophin-releasing hormone. *J Endocrinol Invest*, 15:53, 1992.