

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA DE FELINOS
DOMÉSTICOS**

**REMISSÃO DA DIABETES MELLITUS EM UM GATO COM
HIPERADRENOCORTICISMO PITUITÁRIO DEPENDENTE APÓS
TRATAMENTO COM TRILOSTANO**

Autora: Adriana Cunha Muschner
Medicina Veterinária
CRMV-RS9014

**PORTO ALEGRE
2016/1**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA DE FELINOS
DOMÉSTICOS**

**REMISSÃO DA DIABETES MELLITUS EM UM GATO COM
HIPERADRENOCORTICISMO PITUITÁRIO DEPENDENTE APÓS
TRATAMENTO COM TRILOSTANO**

Autor: M.V. Adriana Cunha Muschner

**Trabalho de conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial para conclusão do
Curso de Especialização em Clínica Médica de
Felinos Domésticos.**

Orientador: Prof. Dr. Alan Gomes Pöppel

PORTO ALEGRE

2016/1

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	8
2.1	Hiperadrenocorticismo Felino	8
2.1.1	Sinais Clínicos	9
2.1.2	Diagnóstico	11
2.1.2.1	Patologia Clínica	11
2.1.2.2	Testes de Triagem.....	12
2.1.2.2.1	Relação Cortisol Creatinina Urinária	13
2.1.2.2.2	Teste de Supressão por baixa dose de Dexametasona.....	13
2.1.2.2.3	Teste de Estimulação por ACTH	15
2.1.2.3	Testes Discriminatórios	16
2.1.2.3.1	Teste de Supressão por Alta dose de Dexametasona	17
2.1.2.3.2	ACTH endógeno	17
2.1.2.4	Exames de Imagem	18
2.1.2.4.1	Radiografia Abdominal	18
2.1.2.4.2	Ultrassonografia Abdominal	18
2.1.2.4.3	Tomografia Craniana e Ressonância Magnética	20
2.1.3	Tratamento	20
2.1.3.1	Tratamento Médico	21
2.1.3.1.1	Mitotano	21
2.1.3.1.2	Cetoconazol	21
2.1.3.1.3	Metirapona	22
2.1.2.1.4	Trilostano	22
2.1.3.2	Radiação por Cobalto	25
2.1.3.3	Tratamento Cirúrgico	26
2.1.4	Prognóstico	27
2.1.5	Prevenção	28
2.2	Diabetes Mellitus Felina e Remissão Diabética	28
2.2.1	Sinais Clínico	30
2.2.2	Diagnóstico	31
2.2.3	Tratamento	32
2.2.3.1	Monitoração do Tratamento	36

2.2.3.2	Alimentação	39
2.2.3.3	Cuidados com Hipoglicemia	39
2.2.3.4	Prognóstico	40
2.2.3.5	Prevenção	40
3	CASO CLÍNICO	41
4	CONCLUSÃO	62
	REFERÊNCIAS	64

RESUMO

O hiperadrenocorticismo (HAC) felino de origem espontânea ou natural é uma doença de ocorrência rara. Há menos de 100 casos relatados na literatura veterinária. O HAC ou Síndrome de Cushing ocorre devido à excessiva produção de cortisol decorrente do aumento da atividade funcional do córtex adrenal. Cerca de 75 % a 80% dos casos são pituitária-dependente (HPD), resultando em excessiva excreção de Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) por um adenoma; enquanto e 20% a 25% dos casos são decorrentes de tumor adrenal (HAC adreno-dependente - HAD). O excesso de cortisol resulta em resistência insulínica e *diabetes mellitus* (DM) secundária dentre outros efeitos. Cerca de 80% dos felinos com HAC apresentam DM concomitante. O HAC é uma doença de animais de meia idade a idosos (média de 10 anos), não há predileção racial e alguns estudos iniciais têm relatado leve predisposição sexual para fêmeas. Os sinais clínicos normalmente são pouco detectados em gatos antes de desenvolver DM, tais como poliúria, polidipsia, polifagia, emagrecimento e fraqueza muscular. As manifestações cutâneas tais como: atrofia dérmica, fragilidade cutânea, infecções e alopecia simétrica bilateral são mais marcantes. As alterações de patologia clínica são extremamente variáveis, não sendo indicadores confiáveis de HAC em gatos. O teste de triagem de eleição para o diagnóstico do HAC é o teste de supressão por baixa dose de dexametasona (TSpBDD), sendo um teste bastante sensível e com melhor especificidade do que o Teste de estimulação por ACTH (TeACTH). Testes confirmatórios são indicados, porém, o ultrassom é uma boa ferramenta discriminatória entre HPD e HAD. O tratamento de eleição para o HAD é a adrenalectomia e, atualmente, o trilostano tem sido aceito como tratamento de eleição para o HPD. Os estudos têm mostrado redução da necessidade de insulina em gatos com HPD e DM associada tratados com trilostano, porém remissão da DM só foi alcançada em pacientes que foram submetidos a terapia de radiação. O objetivo desse trabalho foi descrever o primeiro caso da literatura veterinária de um felino com HPD e DM concomitante que obteve remissão da diabetes após instituição do tratamento com trilostano. O paciente vem sendo acompanhado há quase dois anos e encontra-se completamente estabilizado, sem apresentação clínica da síndrome de Cushing. O HAC é uma doença grave com prognóstico reservado a grave, porém quando a hipercortisolemia é reduzida de forma eficaz é possível boa qualidade de vida e inclusive alcançar a remissão diabética.

Palavras-chave: diabetes transitória, síndrome de Cushing felina, glargina, trilostano

ABSTRACT

The hyperadrenocorticism (HAC) of spontaneous or natural origin feline is a rare disease. There are fewer than 100 cases reported in the veterinary literature. The HAC or Cushing's syndrome occurs due to excessive production of cortisol due to increased functional activity of the adrenal cortex. About 75% to 80% of cases are pituitary-dependent (HPD), resulting in excessive excretion of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) by an adenoma; while 20% and 25% of cases are caused by adrenal tumor (HAC adrenal-dependent - HAD). Excess cortisol result in insulin resistance and diabetes mellitus (DM), among other secondary effects. About 80% of cats with HAC have concomitant DM. The HAC is a disease of middle-aged animals older (mean 10 years), there is no racial predilection and some early studies have reported mild sexual predisposition for females. Clinical signs are usually little detected in cats before developing DM, such as polyuria, polydipsia, polyphagia, weight loss and muscle weakness. Cutaneous manifestations such as dermal atrophy, skin fragility, infections and bilateral symmetrical alopecia are most striking. The clinical pathology changes are highly variable and are not reliable indicators of HAC in cats. The choice of screening test for the diagnosis of HAC is suppression test low-dose dexamethasone (TSpBDD), being a very sensitive test and better specificity than the ACTH stimulation test (TeACTH). Confirmatory tests are indicated, however, ultrasound is a good tool discriminatory between HPD and ADH. The treatment of choice for ADH is adrenalectomy and currently trilostane has been accepted as the treatment of choice for the HPD. Studies have shown reduced need for insulin in cats associated with HPD and DM treated with trilostane, however remission DM was only achieved in patients who have undergone radiation therapy. The aim of this study was to describe the first case of the veterinary literature of a cat with HPD and concomitant DM who got diabetes remission after initiation of treatment with trilostane. The patient has been followed for almost two years and is fully stabilized without clinical presentation of Cushing's syndrome. The HAC is a serious disease with poor prognosis severe, but when the hypercortisolism is reduced effectively is possible good quality of life and even achieve diabetic remission.

Keywords: transient diabetes, feline Cushing's syndrome, glargine, trilostane

1 INTRODUÇÃO

O hiperadrenocorticismo felino (Síndrome de Cushing) de origem natural é uma endocrinopatia rara causada pela excessiva produção de cortisol pelas glândulas adrenais. O cortisol é muito importante em resposta ao estresse, porém o excesso de secreção apresenta muitos efeitos deletérios sobre o organismo devido ao seu efeito catabólico e ao antagonismo à insulina.

A *diabetes mellitus* felina é definida como uma desordem associada à hiperglicêmica persistente que ocorre devido a uma deficiência absoluta ou relativa de insulina independente da causa subjacente e que provoca alterações no metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídios. O hiperadrenocorticismo causa resistência insulínica e o surgimento da diabetes em 80% dos casos. Quando há redução da resistência insulínica, há melhora da função das células beta com a redução da glicotoxicidade alcançada com insulino terapia e a remissão pode ser alcançada quando há o controle da hipercortisolemia.

A escolha do tema da monografia deve-se ao fato de apesar da doença ser infrequente na clínica de felinos, deve-se suspeitar de hiperadrenocorticismo em gatos que apresentam sinais clínicos resultantes do excesso de glicocorticóides (síndrome de Cushing), principalmente se sinais de resistência insulínica estiverem associados.

O trabalho teve como objetivo realizar a revisão bibliográfica sobre o hiperadrenocorticismo felino e remissão da diabetes mellitus felina, além de descrever um caso clínico desta enfermidade. Este relato apresenta relevância clínica, pois se trata do primeiro caso a ser descrito de um gato que apresentou remissão da diabetes mellitus após tratamento clínico do hiperadrenocorticismo hipófise dependente com trilostano, sendo que casos anteriormente descritos só alcançaram a remissão após radioterapia.

As desordens endócrinas são frequentemente tratáveis e têm um prognóstico favorável, se o diagnóstico definitivo for realizado e o tratamento iniciado o mais breve possível e isso é mostrado nesse caso.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Hiperadrenocorticismo Felino

O Hiperadrenocorticismo (Síndrome de Cushing) de ocorrência natural (espontâneo) em gatos é causado pela hiperfunção primária da pituitária ou da glândula adrenal. O hiperadrenocorticismo iatrogênico é causado pela administração de glicorticóides sintéticos. O hiperadrenocorticismo pituitário dependente (HPD), resulta da excessiva secreção de ACTH (Hormônio Adrenocorticotrófico) a partir de um adenoma na *pars distalis* ou *pars intermedia* da glândula pituitária o que induz hiperplasia bilateral das adrenais, causando aumento funcional do córtex bilateralmente e corresponde a 75% a 80% dos casos de origem natural. O hiperadrenocorticismo adrenal dependente (HAD), corresponde de 20% a 25% dos casos de origem natural e ocorre devido a adenomas unilaterais ou carcinomas do córtex da adrenal que secretam cortisol de forma autônoma, resultando em supressão de secreção de ACTH pela pituitária e atrofia do córtex adrenal contralateral (PETERSON, 2012; VALENTIN et al., 2014; GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013; CROOS et al., 2012).

Os primeiros relatos de casos de HAC felino foram publicados na década de 1970, com aumento da prevalência após a década de 1980. Os tumores da glândula pituitária e adrenais têm sido mais frequentemente diagnosticados devido à maior expectativa de vida dos gatos em relação à década de 1980 (CROSS, 2012). Segundo Cross et al. (2012); Kimitsuki et al. (2014) os tumores hipofisários de qualquer tipo em gatos são raros, representando apenas cerca de 9% de todas as neoplasias intracranianas felinas.

Há menos de 100 casos relatados na literatura veterinária de HAC natural (CHIARAMONTE; GRECO, 2007; CROOS et al., 2012; VALENTIN et al., 2014). A escassez de casos de HAC primário descritos pode decorrer da capacidade dos gatos em permanecer assintomáticos apesar do excesso de produção, de corticosteróides (GUNN-MOORE, 2005). Supõe-se que gatos são menos responsivos aos efeitos dos glicorticóides, porque eles têm menos receptores para glicocorticoides e menor afinidade de ligação destes receptores, especialmente na pele e no fígado, em comparação aos cães (CROOS et al., 2012).

Embora os gatos tendam a ser mais resistente que os cães aos efeitos dos glicocorticoides exógenos, o HAC iatrogênico é bem reconhecido em gatos embora raro (PETERSON, 2012; GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013; GUNN-MOORE, 2005). Quando ocasionalmente vistos, esses casos têm sido atribuídos a administração em longo prazo de corticosteróides exógenos (por via parenteral, oral ou tópica) ou de acetato de megestrol (GUNN-MOORE, 2005).

A Síndrome de Cushing é uma desordem decorrente da excessiva secreção de cortisol pelas glândulas adrenais (CHIARAMONTE; GRECO, 2007). O cortisol é muito importante em resposta ao estresse, porém, o excesso de sua secreção apresenta muitos efeitos deletérios sobre o organismo devido ao seu efeito catabólico e ao antagonismo à insulina (CROSS, 2012).

O excesso de Cortisol em decorrência de tumor na pituitária ou adrenal resulta frequentemente em resistência insulínica e diabetes mellitus secundária (GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013). Cerca de 80% dos felinos com HAC apresentam DM concomitante (GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013; GUNN-MOORE, 2005). Os gatos com HAC e DM podem ou não ser resistentes a insulina (GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013).

HAC é uma doença de animais de meia-idade a idosos (variação de 4 a 16 anos, com média de 10 anos). Há uma leve predisposição sexual para as fêmeas em alguns estudos iniciais, não havendo predileção racial (PETERSON, 2012; GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013; GUNN-MOORE, 2005; CHIARAMONTE; GRECO, 2007).

2.1.1 Sinais Clínicos

Os sinais clínicos normalmente são vagos e incluem geralmente poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso, perda de massa muscular, letargia e pode incluir histórico de infecções recorrentes ou abscessos. Os gatos afetados normalmente têm a pelagem em mau estado, com alopecia simétrica bilateral espontânea, pele inelástica (atrofiada), fina e frágil com fácil ruptura (síndrome da pele frágil). Ocasionalmente, desenvolvem descamações ou dermatite bacteriana. Abdômen pendular (abaulado) ocorre devido ao efeito catabólico do cortisol, enfraquecimento dos músculos abdominais,

alterações na distribuição da gordura abdominal, levando ao acúmulo de gordura mesentérica e, em alguns casos, hepatomegalia (PETERSON, 2012; GUNN-MOORE, 2005; CHIARAMONTE; GRECO, 2007).

Os sinais clínicos não são detectados em gatos até que se desenvolva diabetes mellitus (DM) como resultado do antagonismo da insulina pela concentração elevada de cortisol pois, em gatos, o cortisol não parece inibir o ADH (hormônio antidiurético) como ocorre nos cães. A maioria dos gatos diagnosticados com HAC tem DM concomitante e muitos sinais clínicos podem ser atribuídos a essa doença (GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013). Os sinais de poliúria (PU), polidipsia (PD) e polifagia (PF) podem se desenvolver meses a anos após o aumento inicial de cortisol e coincidem com o desenvolvimento de hiperglicemia moderada a grave e glicosúria, com subsequente diurese osmótica, portanto, não prediz precocemente HAC em gatos (CROOS et al., 2012; PTEERSON, 2012).

Os diagnósticos diferenciais para resistência insulínica incluem: obesidade, processo inflamatório, infecções, neoplasias, administração de fármacos, acromegalia, HAC, hipertireoidismo e tumores produtores de hormônios sexuais (GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013).

Uma das principais manifestações cutâneas do HAC felino é atrofia dérmica e fragilidade cutânea, sendo essa uma das manifestações mais grave da doença nos gatos. A fragilidade cutânea se assemelha a gatos com astenia cutânea (síndrome de Ehlers-Danlos). Desenvolvem-se em cerca de metade dos gatos com hiperadrenocorticismo (PETERSON, 2012). Outros diagnósticos diferenciais para fragilidade cutânea incluem: DM, doença hepática crônica, excesso de glicocorticóides exógenos, carcinomas pancreáticos, neoplasia cutâneas, neoplasias secretoras de hormônios sexuais e Síndrome de Ehlers-Danlos (GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013).

O mecanismo da pele atrófica no HAC é devido ao cortisol causar diminuição na proliferação de queratinócitos, fibroblastos e colágeno. Além disso, os glicocorticóides causam diminuição do ácido hialurônico e elastina, isso provoca perda da água transepidermica, adelgaçamento da pele e má cicatrização de feridas. Essas alterações de pele e a natureza imunossupressora do cortisol também podem resultar em infecções cutâneas (CROOS et al., 2014). Segundo Gunn-Moore; Simpson (2013) a calcinose cutânea é extremamente incomum sendo relatado em menos de 1% dos casos.

Segundo Peterson (2012) a fraqueza muscular pode ser observada pelos tutores como falta de habilidade para correr, saltar ou subir escadas.

A perda de peso, ao contrário da doença canina, na maioria dos gatos é secundária a DM mal controlada. A resistência insulínica pode ser uma característica da diabetes em alguns gatos, mas a maioria não exige doses extremamente altas de insulina para o controle glicêmico adequado. A resistência insulínica quando presente não é tão grave como em gatos com acromegalia (PETERSON, 2012).

Os sinais clínicos menos frequentes incluem fraqueza muscular generalizada, diarreia, constipação e dispneia. Infecção do trato urinário, insuficiência cardíaca congestiva, doença renal e pancreatite aguda associadas já foram relatadas (GUNN-MOORE, 2005). O desconforto respiratório tem sido atribuído a uma fraqueza da musculatura respiratória. A dispneia pode estar associada a tromboembolismo pulmonar relatado em alguns gatos (CROOS et al., 2012). Muitos gatos com HAC têm infecção do trato urinário e glomeruloesclerose (PETERSON, 2012).

2.1.2 Diagnóstico

Deve-se suspeitar de HAC em qualquer gato com sinais clínicos da doença e se particularmente apresenta DM ou histórico de administração de corticosteróides exógenos (GUNN-MOORE, 2005).

2.1.2.1 Patologia Clínica

As alterações da patologia clínica são bastante variáveis, não sendo indicadores confiáveis de HAC em gatos (GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013). A hematologia de rotina pode revelar leucograma de estresse por corticoides (neutrofilia, eosinopenia e linfopenia) ou, ocasionalmente, anemia regenerativa leve (PETERSON, 2012; GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013; GUNN-MOORE, 2005; CHIAMONTE; GRECO, 2007). A bioquímica pode demonstrar aumento de enzimas hepáticas (GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013). A elevação na atividade sérica da alanina aminotransferase (ALT)

desenvolve-se em 10% a 33% dos gatos afetados, e provavelmente está relacionado a lipidose hepática associada com DM (PETERSON, 2012). Os gatos não têm a isoenzima induzida por esteroides e, por isso, a atividade da fosfatase alcalina (FA) é raramente elevada (PETERSON, 2012; GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013). A FA, quando aumentada, não reflete hipercortisolemia e sim é resultante de DM mal regulada (PETERSON, 2012; CHIAMONTE; GRECO, 2007; NIESSEN et al., 2013), menos de um quinto dos gatos com HAC mostrará elevação da FA (NIESSEN et al., 2013).

Quando o HAC ocorre concomitantemente com a DM, a bioquímica e urinálise muitas vezes revelam hiperglicemia persistente e glicosúria mas muito raramente, cetonúria. A hipercolesterolemia pode ser vista apenas em gatos com DM concomitante (GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013) e desenvolve-se em cerca de um terço a metade dos gatos acometidos pela doença, e provavelmente é causada, pelo menos, em parte, por um estado diabético mal controlado (PETERSON, 2012). A Azotemia não é um achado incomum, no entanto, não se sabe se está associada ao processo da doença, a DM concomitante ou à doença renal intrínseca (PETERSON, 2012; GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013).

A urinálise geralmente revela densidade urinária a cima de 1.020, apesar da poliúria e polidipsia clínicas (PETERSON, 2012; GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013). A glicosúria não é razão para aumento da densidade urinária em gatos com Cushing, para cada 10g/dL de glicose na urina felina a densidade urinária aumenta só 0,002 (CROOS et al., 2012). Gatos raramente apresentam urina diluída, pois na maioria dos gatos a poliúria é resultante da hiperglicemia e glicosúria ao invés do cortisol inibir a secreção ou ação do ADH como ocorre em cães (PETERSON, 2012; NIESSES et al., 2013; CROOS et al., 2012). Além disso, os túbulos renais dos gatos são pouco responsivos ao excesso de glicocorticóides, justificando a ausência de isostenúria (CROOS et al., 2012). Embora proteinúria possa ser afetada pela glicosúria, também pode ser encontrada (NIESSEN et al., 2013).

Outros achados podem incluir hiperglobulinemia e hipotiroxinemia (GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013).

2.1.2.2 Testes de triagem

Os testes específicos são muitas vezes inconsistentes e alguns têm melhor especificidade, enquanto outros, melhor sensibilidade. Por isso, pode ser necessário utilizar uma combinação de testes. Em gatos, os testes indicados incluem relação cortisol-creatinina urinária (UC:CR), teste de supressão por baixa dose de dexametasona e teste de estimulação de corticotropina (ACTH) (GUNN-MOORE, 2005).

2.1.2.2.1 Relação Cortisol-Creatinina Urinária (UC: PC)

A base do teste envolve coleta de amostra de urina, centrifugação e envio do sobrenadante para análise. O teste é muito sensível, e relação normal quase sempre exclui o HAC (menor que $1,3 \times 10^5$), porém não é um teste de boa especificidade, uma vez que o aumento na UC: PC pode estar associado a doenças não-adrenais, especialmente DM e hipertireoidismo. Contudo, razões a cima de $3,6 \times 10^5$ pode ser sugestivo de HAC. Recomenda-se coleta a domicilio para reduzir interferência do estresse (GUNN-MORE; SIMPSON, 2013; GUNN-MOORE, 2005; CHIARAMONTE; GRECO, 2007). A sensibilidade do teste é superior à sensibilidade do teste de estimulação por ACTH. Se os valores da UC: PC são sugestivos de HAC, o diagnóstico deve ser confirmado com outro teste mais específico, tal como o teste de supressão por baixa dose de dexametasona (PETERSON, 2012).

2.1.2.2.2 Teste de Supressão por Baixa Dose de Dexametasona (TSpBDD)

O TSpBDD é considerado por muitos autores o teste de escolha para o diagnóstico do HAC em gatos (CHIARAMONTE; GRECO, 2007; NIESSEN et al., 2013).

A dexametasona suprime a síntese e secreção de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e, em seguida, diminui a produção e liberação do ACTH e, portanto, o estímulo para as glândulas adrenais produzir cortisol. A dexametasona também suprime diretamente a produção de ACTH pela pituitária. No HAC, o tumor adrenal produz cortisol e o ACTH já está suprimido, devido a secreção autônoma de cortisol e seu

feedback negativo sobre a produção e liberação de ACTH. Portanto, a administração de dexametasona não tem influência significativa sobre a já reduzida liberação de ACTH, mantendo o mesmo padrão de produção autônoma de cortisol pelo tumor adrenocortical. No HPD, o tumor pituitário produz ACTH e a produção de corticotropina já está reduzida (GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013).

O teste consiste em coletar uma amostra de sangue para mensuração de cortisol basal e em seguida aplica-se uma dose de 0,1 mg/Kg de dexametasona por via intravenosa (IV). Seguem-se coletas de amostras de sangue 4 e 8 horas após a aplicação da dexametasona. A dose utilizada de dexametasona em gatos é 10 vezes maior que a utilizada em cães pois uma parte dos gatos normais (10-15%) não irão suprimir quando utilizada a dose inferior tradicional de 0,01 mg/Kg (PETERSON, 2012; GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013; GUNN-MOORE, 2005; NIESESSES et al., 2013). Gatos normais devem ter concentração de cortisol no soro abaixo de 1,4 mg/dL ou menos de 50% do nível pré-dexametasona (supressão) em ambas 4 e 8 horas. A maioria dos gatos com HPD (80% a 95%) não conseguem suprimir as oito horas pós-dexa, mas suprimem com 4 h pós-dexa. Embora falsos negativos possam ocorrer em casos leves de HAC, este teste é sensível e um bom teste de triagem (GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013; CHIARAMONTE; GRECO, 2007). Se a dose baixa de dexametasona (0,1 mg/Kg) falhar para suprimir adequadamente as concentrações circulantes de cortisol em gatos com sinais clínicos compatíveis, é consistente com diagnóstico de HAC. Muitos gatos não vão suprimir com 4 h e alguns irão suprimir 8 horas após a administração dexametasona (CHIARAMONTE; GRECO, 2007). A falta de supressão do cortisol sérico 4 e 8 horas pós-dexa (valores a cima de 50% do basal), é diagnóstico para HAD em todos os gatos com tumor adrenocortical produtor de cortisol (PETERSON, 2012).

Segundo Peterson (2012), quase todos os gatos com HAC não demonstram supressão do cortisol sérico adequado após a administração de dexametasona e, aproximadamente, metade tem uma resposta de cortisol exagerado após administração de ACTH. Gatos saudáveis e quase todos os gatos diabéticos sem HAC apresentam marcada supressão do cortisol sérico após dexametasona e tem uma resposta normal após estímulo por ACTH.

Segundo Valentin et al. (2014), em um estudo retrospectivo, o teste de supressão por baixa dose de dexametasona foi consistente com HAC em 25 dos 25 gatos com HPD e em 2 dos 3 gatos com HAD.

O TSpBDD é um teste sensível, porém podem ocorrer falsos negativos em casos iniciais de HAC e falsos positivos quando o animal fica muito estressado durante o teste (GUNN-MOORE, 2005). Esse teste é melhor que o teste de estímulo por ACTH e tem melhor especificidade que o UC: PU (PETERSON, 2012).

2.1.2.2.3 Teste de Estimulação por ACTH (TeACTH)

A administração de ACTH sintético estimula a produção de cortisol pelas glândulas adrenais. No entanto, tanto nos casos de HPD, como nos casos de HAD esta estimulação será excessiva (GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013). Segundo Chiaramonte e Greco (2007), o TeACTH é um teste que requer pouco tempo, é fácil de interpretar e pode ser usado para documentar o HAC iatrogênico.

Segundo Niessen et al. (2013) em caso de HAC iatrogênico o resultado da estimulação é suprimido em conjunto com histórico de exposição a glicocorticoides, incluindo a forma tópica, e também é um teste útil em caso de tumor adrenal produtor de outros hormônios adrenais, tais como 17-hidroxi-progesterona, estradiol, androstenediona, progesterona e testosterona: HAC atípico, no qual há elevação de hormônios precursores do cortisol ou outros esteroides adrenais.

Contudo, apenas 50% a 60% dos gatos com HAC têm resposta exagerada à administração de ACTH, o que demonstra uma baixa sensibilidade deste teste endócrino para o diagnóstico do HAC felino de ocorrência natural ou espontâneo. (CHIARAMONTE; GFRECO, 2007; NIESSEN et al., 2013). Segundo Peterson (2012) 35% a 50% dos gatos com HAC espontâneo vão apresentar uma resposta exagerada à estimulação com ACTH, isso significa que até dois terços dos gatos com a doença apresentarão resultado do teste dentro do intervalo de referência. Gunn-Moore e Simpson (2013) relatam que a porcentagem de falsos negativos ocorre em cerca de 30% a 40% dos casos e que falsos positivos também podem ocorrer.

Segundo Valentin et al. (2014), nove dos 16 felinos com HAC apresentaram teste de estimulação por ACTH consistente com o diagnóstico, dentre estes, três gatos com HAD apresentaram teste dentro da faixa de referência. Conseqüentemente, o teste de

estimulação por ACTH não é recomendado como um teste de diagnóstico inicial de gatos com HAC, sendo menos útil em gatos com HAD.

Segundo Peterson (2012), uma variedade de doenças crônicas (não associadas com HAC) também pode influenciar na secreção de cortisol estimulada por ACTH em gatos, porque o estresse associado à doença crônica resulta em algum grau de hiperplasia adrenal bilateral em gatos doentes. O diagnóstico deve ser baseado no histórico, sinais clínicos e achados clínicos patológicos de rotina e não apenas em resultados de teste de estimulação por ACTH.

Segundo Gunn-Moore e Simpson (2013), vários protocolos para o teste foram relatados incluindo as vias intramuscular e intravenosa, no entanto, a via intravenosa é preferida pois a elevação do cortisol ocorre de forma mais acentuada e prolongada com o pico ocorrendo entre 60 e 240 minutos após a injeção de corticotrofina sintética.

O protocolo consiste na coleta de uma amostra de sangue para a dosagem do cortisol basal e na aplicação subsequente de ACTH sintético na dose de 0,125 a 0,25 mg pela via intravenosa. Após uma a duas horas, deve-se coletar mais uma amostra de sangue para mensuração de cortisol pós-ACTH (GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013; GUNN-MOORE, 2005).

A concentração sérica de cortisol de referência deve ser de 0 a 50 ng/mL, e após uma a duas horas após a aplicação de ACTH, deve ser de 50 a 150 ng/mL, na maioria dos gatos doentes vai estar a cima de 190 ng/mL (GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013). Segundo Gunn-More (2005) a concentração e referência normal do cortisol basal deve ser de 4 a 40 ng/mL e após uma a duas horas após a aplicação de ACTH deve ser de (76-120 ng/mL) e maior do que 180 ng/mL na maioria dos gatos com HAC.

2.1.2.3 Testes Discriminatórios

Confirmado o diagnóstico de HAC, esses testes servem para diferenciar o HPD do HAD, o que será importante para definir o tratamento. Os testes incluem teste de supressão por alta dose de dexametasona, mensuração do ACTH endógeno e técnicas de imagem, tais como a radiografia abdominal, ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética (PETERSON, 2012). Em muitos casos, o TSpBDD já faz a diferenciação.

2.1.2.3.1 Teste de Supressão por Alta dose de Dexametasona (TSpADD)

Segundo Gunn-Moore e Simpson (2013), a produção autônoma de cortisol por um tumor adrenal permanece inalterada, porém, algumas neoplasias pituitárias apresentam alguma sensibilidade ao ACTH e, portanto, altas doses de dexametasona podem resultar em supressão de HPD.

O TSpADD é semelhante ao TSpBDD exceto que a administração da dexametasona é feita na dose de 1 mg/Kg por via intravenosa. A redução de 50% da concentração de cortisol no plasma em quatro ou oito horas ou concentração a baixo de 1,4 ng/dL em quatro ou oito horas é sugestivo de HPD (GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013). Segundo Gunn-Moore (2005), gatos com HPD podem ou não apresentar valores suprimidos, já nos gatos com HAD não é observada supressão. Segundo Peterson (2012) esse teste causa supressão do cortisol em cerca de 50% dos gatos com HPD, em contraste aos 85% dos cães. Nesses casos indica-se mensurar o ACTH plasmático ou a ultrassonografia abdominal deve ser realizada para determinar a causa do HAC.

Segundo Peterson (2012), existe um protocolo alternativo que é mais fácil de realizar e interpretar e 75% dos gatos com HPD vão demonstrar supressão, o Teste de supressão por alta dose de dexametasona com mensuração de relação cortisol-creatinina urinária. O tutor colhe urina do gato na manhã do dia um e no dia dois e então administra três doses orais de dexametasona (0,1 mg/Kg/dose) em intervalos de oito horas ou duas doses em quatro e 12 horas e colhe a amostra de urina matinal no dia três. São entregues as três amostras ao veterinário para ser realizada a razão UC: CR. A média das duas amostras fornece o valor base e atua como um teste de triagem, confirmando a presença do HAC. O gato é então descrito como tendo suprimido se a relação UC: CR no dia três é inferior a 50% confirmando o HPD (GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013; PETERSON, 2012).

2.1.2.3.2 ACTH endógeno

Segundo Peterson (2012), a concentração basal de ACTH endógeno é válida para a diferenciação da origem do HAC em gatos com sinais clínicos e que tenham testes de

triagem que resultaram no diagnóstico da doença. A concentração do ACTH endógeno é elevada em gatos com HPD, enquanto que no HAD a concentração é baixa a indetectável. Segundo Gunn-Moore (2005), este teste não pode ser utilizado como teste de triagem, porque os gatos normais também podem ter baixa corticotropina, os quais não podem ser diferenciados de gatos com HAD.

2.1.2.4 Exames de Imagem

Exames de imagem como radiografia e ultrassonografia abdominais são comumente utilizados para ajudar a diferenciar HPD de HAD. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) também tem se mostrado útil na detecção de tumores da pituitária maiores que 3 mm de diâmetro, bem como na avaliação de tumores adrenais (PETERSON, 2012).

Segundo Niessen et al. (2013), o diagnóstico por imagem é mais útil na fase discriminatória do processo do diagnóstico, pois fornece apreciação puramente estrutural e, portanto, oferece apenas evidências indiretas para o diagnóstico do HAC.

2.1.2.4.1 Radiografia Abdominal

As radiografias abdominais revelam alterações inespecíficas, já que as glândulas adrenais só podem ser identificadas se forem calcificadas ou marcadamente alargadas (GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013). Segundo Peterson (2012), a radiografia abdominal não tem nenhum valor diagnóstico para determinar hiperplasia bilateral das glândulas suprarrenais em gatos com HPD. Ocasionalmente, um grande tumor adrenocortical pode ser visualizado.

Segundo Peterson (2012) e Gunn-Moore e Simpson (2013) a calcificação das glândulas adrenais, ocasionalmente pode ser detectada em gatos mais velhos e não deve ser interpretada como tumor adrenal tal como é em cães.

2.1.2.4.2 Ultrassonografia abdominal (US)

Segundo Combest et al. (2012), Gunn-Moore e Simpson (2013) e Combest et al. (2014), a US é um método útil para determinar a forma e o tamanho da adrenal e pode auxiliar na diferenciação do HAD e HPD. Segundo Combest (2014), a interpretação das medições das adrenais sofre variações que podem ser atribuídas ao ultrassonografista, ao equipamento e ao animal. Neste estudo, houve pouca variação quanto à ecogenicidade das glândulas.

Segundo Scott-Moncrieff (2010), adrenomegalia pode ser identificada na ultrassonografia abdominal em gatos com HAC, mas por causa dos efeitos anabólicos do IGF-1, gatos com acromegalia também pode ter aumento das glândulas adrenais. Adrenais aumentadas de forma simétrica ou com tamanho normal são sugestivas de HPD, embora possam ocorrer tumores adrenais bilaterais (GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013).

A ultrassonografia pode detectar a presença de metástases ou a invasão da veia cava a partir de um carcinoma de adrenal, nesse caso, é esperado que a adrenal contralateral esteja atrofiada, pois a secreção do ACTH pela pituitária foi cronicamente suprimida (CHIARAMONTE; GRECO 2007). Segundo Combest et al. (2014), a US não pode diferenciar lesões benignas de malignas. Nesse mesmo estudo, em um número expressivo de casos de HPD, o tamanho das adrenais estava dentro do intervalo de referência (comprimento de 0,89 cm, altura do polo cranial de 0,3 a 0,48 cm e altura do polo caudal de 0,3 a 0,45 cm). Segundo Mellet et al (2013) a largura normal das adrenais felinas é de até 0,53cm.

Segundo Niessen et al. (2013), em um estudo, com gatos com HAC, 34 de 41 gatos (83%) foram diagnosticados corretamente em termos de diferenciação de HPD e HAD. Portanto o ultrassom parecer ser uma boa ferramenta discriminatória.

Segundo Valentin et al. (2014), de 27 gatos com HPD, 22 apresentavam adrenomegalia bilateral, três apresentaram adrenais de tamanho normal bilateralmente e dois apresentaram adrenomegalia unilateral, sendo um com glândula adrenal contralateral de tamanho normal e no outro, a adrenal contralateral não foi visualizada ultrassonograficamente, sendo que todos os três HAD apresentaram adrenomegalia unilateral. Neste estudo a sensibilidade ultrassonográfica para diferenciação da origem do HAC foi de 93%.

A biópsia guiada por ultrassom de massas adrenais é possível, embora envolva riscos de hemorragias, além de poder não chegar a um diagnóstico histológico. Pode-se questionar a necessidade para adoção deste procedimento, uma vez que a adrenalectomia representa a melhor opção para o tratamento do HAD (NIESSEN et al. 2013).

2.1.2.4.3 Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética (TC e RM)

A TC e a RM são métodos confiáveis para avaliação de imagens das glândulas adrenais ou da glândula pituitária. São exames mais úteis no diagnóstico de tumor de hipófise, no entanto, a ressonância magnética fornece informações superiores de tecidos moles em comparação com a tomografia computadorizada, além de mais precisa para visualização de tumores hipofisários menores (CHIARAMONTE; GRECO 2007). Segundo Gunn-Moore (2005), aproximadamente 50% dos tumores pituitários são suficientemente grandes para serem visualizados por estas técnicas.

Em um estudo de HAC felino utilizando tomografia computadorizada, 45% dos gatos com HPD apresentaram TC normal, mostrando que no HAC felino, a imagem de pituitária (utilizando tomografia ou ressonância magnética) não tem a alta sensibilidade que os ensaios endócrinos oferecem.

2.1.3 Tratamento

Segundo Peterson (2012), o tratamento do hiperadrenocorticismo felino é de difícil êxito. As opções de tratamento incluem o agente adrenocorticolítico, mitotano (p^7-000) ou drogas que bloqueiam uma ou mais das enzimas envolvidas na síntese de cortisol (cetoconazol, metirapona ou trilostano). O tratamento cirúrgico de gatos com HPD inclui adrenalectomia bilateral ou hipofisectomia, adrenalectomia unilateral é indicada para gatos com tumor adrenocotical. A radiação externa também pode ser utilizada em caso de HPD, principalmente quando há um macro adenoma pituitário.

2.1.3.1 Terapia médica

Várias terapias médicas têm sido tentadas em gatos, mas geralmente com poucos resultados. Tem sido sugerido que a terapia médica deverá talvez ser reservada para estabilização pré-cirúrgica em vez de controle a longo prazo (GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013). Segundo Peterson (2012), com a utilização mais generalizada do trilostano, a maioria dos gatos com HAC podem ser razoavelmente controlados pelo menos por algumas semanas ou meses.

2.1.3.1.1 Mitotano

O mitotano é um agente citolítico adrenocortical que tem sido utilizado extensivamente para o tratamento em cães, em gatos, em curto prazo apresentou sucesso limitado e em longo prazo o uso foi desencorajador. A dose indicada é de 25 a 50 mg/Kg via oral a cada 24 horas. O fármaco efetivamente não suprime a função adrenocortical não alivia os sinais clínicos da doença, mesmo após prolongado período de tratamento diário. Efeitos adversos como anorexia, vômitos e letargia são relativamente comuns, mesmo em gatos, nos quais o fármaco não reduz a concentração de cortisol sérico nessa espécie. Devido à baixa eficácia e alta taxa de efeitos adversos, essa droga não é recomendada para gatos (PETERSON, 2012).

2.1.3.1.2 Cetoconazol

O cetoconazol é um fármaco utilizado para o tratamento de doenças fúngicas e inibe o primeiro passo da biossíntese do cortisol, porém, em gatos, não suprime a função adrenocortical e pode causar efeitos colaterais graves, tais como trombocitopenia. Portanto, não deve ser recomendado para o tratamento do HAC felino (PETERSON, 2012).

2.1.3.1.3 Metirapona

Segundo Peterson (2012) e Gunn-More e Simpson (2013) a metirapona é um fármaco que inibe a ação da enzima 11-beta-hidroxilase (enzima que converte 11-desoxicortisol em cortisol). O uso da metirapona tem apresentado resultados mistos em gatos. Na dosagem de 250 a 500 mg/dia, a maioria tolera razoavelmente bem droga. No entanto, vômitos e anorexia exigem a descontinuidade do tratamento. Quando bem tolerado reduz as concentrações de cortisol após estímulo por ACTH. Apesar de atrativa, a medicação foi testada em pequeno número de gatos, e é de difícil obtenção.

2.1.3.1.4 Trilostano

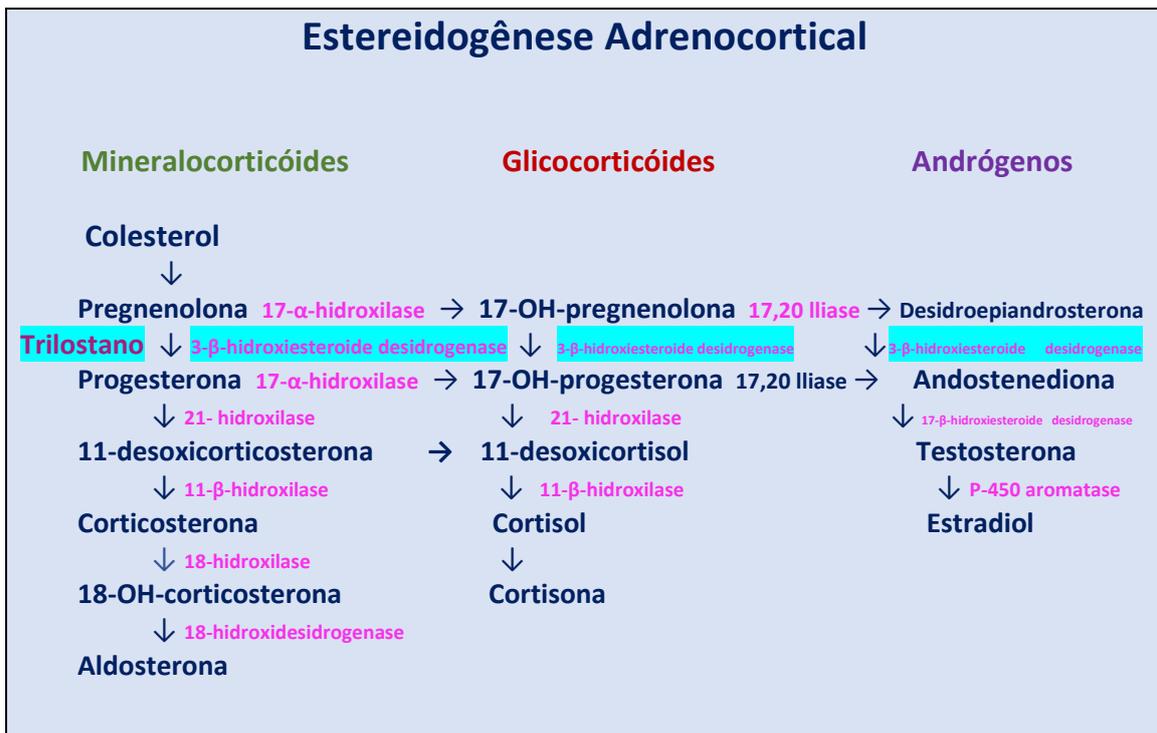
O trilostano inibe reversivelmente o sistema da enzima 3-beta-hidroxiesteroide-desidrogenase no córtex da adrenal, o que diminui a síntese de ambos os glicorticoides e mineralocorticoides (**Figura 1**) (PETERSON, 2012). A 3-beta-hidroxiesteroide-desidrogenase é uma enzima que medeia a conversão de pregnolona em progesterona e, portanto, seus produtos finais (cortisol, aldosterona e androstenediona) são suprimidos nas glândulas suprarrenais (CHIAMONTE; GRECO, 2007).

Segundo Peterson (2012), a dose recomendada em gatos é de 20 a 30 mg/gato por via oral por dia. A dose diária precisa ser ajustada em gatos com base na resolução dos sinais clínicos, dos resultados bioquímicos e dos testes de estimulação por ACTH. Gatos devem ser avaliados em duas semanas, um mês, dois a três meses e a cada um a três meses seguintes após começo do tratamento. As reavaliações devem ser agendadas preferencialmente três a quatro horas após o paciente ter recebido o trilostano para realização do teste de estimulação por ACTH.

A faixa alvo ideal para o cortisol sérico pós-ACTH para gatos que recebem trilostano ainda tem que ser determinada. Atualmente utiliza-se 20 a 60 ng/mL. Caso o gato apresente sinais clínicos persistentes e o valor de cortisol estiver a cima da faixa alvo a dose deve ser aumentada para 30 a 60 mg/gato por dia, administrada uma vez ao dia ou dividida no momento da alimentação. Ajustes de dose são feitas conforme necessário. Em

alguns gatos, foram necessárias doses elevadas de 90 a 120 mg para controlar os sinais clínicos e as concentrações de cortisol pós ACTH (PETERSON, 2012).

Figura 1: Representação esquemática da estereoidogênese adrenocortical, mostrando a inibição da enzima 3-β-hidroxiesteroide desidrogenase pelo trilostano.



Fonte: adaptado de Viviane De Marco In: Jericó, M.M. Tratado de Medicina interna de cães e gatos (2015)

Para Niessen et al. (2013), a dose inicial do trilostano deve ser de 10 mg/gato pela via oral a cada 24 horas. Após 14 dias e quatro horas após ter recebido a medicação o felino deve ser testado e se necessário deve-se aumentar a dose para 10 mg/gato a cada 12 horas ou 20 mg/gato a cada 24 horas, com testes subsequentes avaliando a resposta clínica e o cortisol sérico pós ACTH (faixa alvo 20-60 ng/mL).

Segundo Cross et al. (2012) a faixa ideal considerando um bom controle de um felino recebendo trilostano é de 25 a 75 ng/mL. Caso a dosagem estiver a baixo de 20 ng/mL, o trilostano deve ser interrompido e, após cinco a sete dias, sem a medicação deve-se reiniciar com 25% a 50% da dose original. Se o cortisol pós ACTH estiver a cima de 75 ng/mL a dosagem do trilostano deve ser aumentada em 25% a 50% e um novo teste repetido em duas a quatro semanas. Após o controle clínico é recomendado realizar testes controles a cada três ou seis meses monitorando sinais de hipercortisolismo ou hipoadrenocorticismo.

Se um gato que estiver recebendo trilostano se apresentar com sinais clínicos de hipocortisolismo, deve-se parar o trilostano e executar um teste de estimulação por ACTH para confirmar se os sinais clínicos são devido à baixa concentração de cortisol. Confirmando hipocortisolismo, mas com manutenção dos eletrólitos séricos dentro dos limites de referência (sódio e potássio), a interrupção da medicação deve ser mantida e glicorticóides administrados. Se o hipocortisolismo for associado à hipercalemia ou hiponatremia, ou ainda uma relação sódio:potássio menor que 27:1, o trilostano deve ser mantido suspenso por um mês e ambos glicocorticóides e mineralocorticóides administrados (PETERSON, 2012).

Segundo Peterson (2012), o trilostano é extremamente útil para a preparação pré-operatória de gatos com HAC, antes da adrenalectomia unilateral ou bilateral, mas o fármaco pode ser útil como agente único na gestão de longo prazo de alguns gatos. Segundo Gunn-Moore (2005) e Gunn-Moore e Simpson (2013), no pequeno grupo de gatos com HPD tratados com trilostano, houve redução dos sinais clínicos e melhora na resposta nos testes endócrinos, embora estes pacientes ainda exigissem insulina endógena e tenham sobrevivido por muitos meses após o tratamento.

Segundo Gunn-Moore e Simpson (2013), os efeitos colaterais parecem ser raros com a administração do trilostano, embora a medicação não seja recomendada em pacientes com doença renal. Em alguns cães pode provocar letargia leve, diminuição de apetite e, muito raramente, está associado a necrose da adrenal levando a hipoadrenocorticism. O emprego do trilostano em gatos deve ser feito com cautela e a realização de monitoramento é essencial incluindo avaliação da bioquímica sérica, hematologia e avaliação do eixo hipófise-adrenal.

Reconhecer sinais de hipocortisolemia em gatos tais como: letargia, anorexia e perda de peso relatados são importantes. Os achados clinico-patológicos clássicos como as anormalidades eletrolíticas associadas com hipocortisolemia, não estão presentes ou não pode realmente refletir uma falta de aldosterona, no entanto, a hipoglicemia ou ausência de leucograma de estresse pode aumentar a suspeita de hipocortisolismo, isso mostra o quanto é importante realizar o TeACTH (KEITH et al., 2013)

A terapia com trilostano em cães leva a adrenomegalia consistente com hiperplasia, provavelmente devido à perda de *feedback* negativo como resultado da

redução da produção de cortisol, que conduz a produção de ACTH excessiva, tal alteração não foi ainda estudada em gatos (KEITH et al., 2013).

Segundo Valentin et al. (2014), em uma série de casos em que 9 gatos com HPD foram tratados com trilostano, as dosagens variaram de 0,5 a 12 mg/Kg a cada 12 ou 24 horas. Após a instituição do tratamento para o HAC, seis gatos necessitaram redução da dose da insulina, e em um houve necessidade apenas de administração intermitente de insulina.

O trilostano é uma opção de tratamento bem tolerado para gestão médica em longo prazo de HAC em gatos e como o cortisol é um potente antagonista da insulina, um tratamento de sucesso melhora o controle glicêmico (KEITH et al., 2013).

2.1.3.2 Radiação por Cobalto

A terapia com radiação tem sido utilizada com sucesso parcial para tratar HPD. A radiação pode diminuir o tamanho do tumor e prolongar a vida de gatos com macroadenoma de hipófise e também oferece potencial de cura. A redução do tamanho do tumor e da secreção de ACTH é demorada e, por isso, os gatos precisam receber terapia medicamentosa para ajudar o controle da doença para evitar o óbito por complicações do HAC. Muitos gatos precisam de várias sessões, a disponibilidade é limitada, além de ser um procedimento de alto custo que requerer anestesia e hospitalização (PETERSON, 2012).

Segundo Chiaramonte; Grecco (2007) o tempo de duração do tratamento com radiação é de três semanas e a melhora dos sinais de HPD pode levar vários meses. Gatos que foram submetidos a adrenalectomia bilateral seguida por radioterapia da pituitária tem melhor prognóstico.

Segundo Gunn-Moore e Simpson (2013) a radiação por Cobalto tem sido utilizada em um número pequeno de gatos com HPD, os resultados são mistos embora existam relatos de aumento de sobrevida e remissão de diabetes.

2.1.3.3 Tratamento Cirúrgico

Segundo Gunn-More e Simpson (2013) a adrenalectomia unilateral ou bilateral foi por muito tempo considerada o tratamento de escolha para gatos com hiperadrenocorticismo, porém com o aparente sucesso terapêutico com trilostano essa percepção está mudando. O tratamento cirúrgico era indicado principalmente devido às dificuldades com a terapia medicamentosa.

A adrenalectomia unilateral é indicada em casos de tumor adrenocortical unilateral secretor de esteroides, enquanto a adrenalectomia bilateral é indicada em casos de hiperplasia bilateral das adrenais hipófise dependente (PETERSON, 2012).

Os gatos debilitados pela hipersecreção crônica de glicocorticóides têm risco aumentado de infecções e cicatrização retardada pós-operatória. Outras complicações pós-operatórias incluem pancreatite, tromboembolismos, deiscência de suturas e hipoadrenocorticismo. A estabilização médica (por exemplo, com trilostano) pré-cirúrgica é indispensável pois melhora a evolução pós-operatória (PETERSON, 2012).

Segundo Gunn-Moore; Simpson (2013), a cirurgia envolve risco de hemorragia, crise Addisoniana (hipoadrenocorticismo) fatal peri-operatória, insuficiência cardíaca e sepse.

Segundo Chiaramonte, Greco (2007) e Peterson (2012) nos gatos com HPD que são submetidos à adrenalectomia bilateral bem-sucedida, persiste o tumor pituitário e esses gatos podem mais tarde desenvolver sinais neurológicos associados à compressão do sistema nervoso central pelo tumor hipofisário (Síndrome de Nelson), como cegueira e convulsões.

O tratamento peri-operatório da adrenalectomia bilateral inclui a suplementação de glicocorticóides e mineralocorticoides a longo prazo. A suplementação de glicocorticóides na adrenalectomia unilateral é necessária no período pré-operatório e pós-operatório de curto prazo devido à atrofia da adrenal contralateral, porém não havendo necessidade de uso de mineralocorticoides (GUNN-MOORE, 2005).

Segundo Peterson (2012) gatos que são tratados com sucesso cirúrgico, normalmente tem resolução dos sinais clínicos e anormalidades dermatológicas dentro de dois a quatro meses após a cirurgia. Além disso, muitos gatos diminuem sua necessidade para a terapia insulínica.

A hipofisectomia transferoidal indicada para gatos com micro adenoma pituitário, não é eficaz em gatos com macro adenoma de hipófise. O procedimento cirúrgico gera um hipopituitarismo no período pós-operatório imediato, resultando em hipocortisolismo, hipotireoidismo e *diabetes insipidus* transitória necessitando terapia de reposição de glicocorticóides, tiroxina, desmopressina por pelo menos duas a quatro semanas ou ao longo da vida (PETERSON, 2012).

2.1.4 Prognóstico

O HAC é uma doença com prognóstico reservado a grave. Sem tratamento os gatos vão desenvolver complicações da doença em semanas a meses do diagnóstico. O hipercortisolismo crônico pode afetar negativamente o sistema cardiovascular, levando à hipertensão, tromboembolismo pulmonar ou insuficiência cardíaca congestiva. As consequências do hipercortisolismo crônico sobre o metabolismo, função imune e cardiovascular são frequentemente responsáveis pela morte dos gatos não tratados (PETERSON, 2012).

Segundo Gunn-More e Simpson (2013) se o gato não responde efetivamente ao tratamento, o prognóstico é pobre e a maioria dos gatos morrem ou são eutanasiados dentro de um mês do diagnóstico.

As opções cirúrgicas envolvem riscos, porém, se bem-sucedida a adrenalectomia bilateral em casos de HPD irá reduzir os sinais de HAC. Entretanto traz consigo o risco de crises hipoadrenais e a expansão do tumor pode levar a sinais neurológicos, se o tumor adrenal for resolvido com sucesso, o HAC deve-se resolver e o estado diabético pode tornar-se menos resistente a insulina ou mesmo se resolver (GUNN-MOORE, 2005; GUNN-MORE; SIMPSON, 2013)

Estudos iniciais com trilostano demonstraram que embora ele possa melhorar os sinais de HAC, pode não alterar a exigência de insulina exógena, por isso, os gatos diabéticos continuam suscetíveis às complicações diabéticas (GUNN-MOORE, 2005; GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013). Segundo Gunn-Moore e Simpson (2013), o tempo de sobrevivência médio para os gatos tratados com trilostano foi de 18 meses.

Segundo Niessen et al. (2013), o prognóstico é grave, sendo o HAC felino uma doença extremamente debilitante, porém, quando a hipercortisolemia é reduzida de forma eficaz é possível a manutenção de uma boa qualidade de vida por um longo período. Quando o tratamento é eficaz e iniciou cedo, uma melhor qualidade de vida e até remissão diabética pode ser alcançada.

2.1.5 Prevenção

Não há prevenção reconhecida (GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013).

2.2 Diabetes Mellitus Felina e Remissão Diabética

A *diabetes mellitus* felina (DMF) é definida como uma desordem associada à hiperglicêmica persistente que ocorre devido a uma deficiência absoluta ou relativa de insulina independente da causa subjacente e que provoca alterações no metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídios. A maioria dos gatos têm um distúrbio semelhante a *diabetes mellitus* Tipo 2 em seres humanos (85% a 95%) que resulta de uma combinação de secreção diminuída de insulina, resistência insulínica e deposição de amiloide nas ilhotas pancreáticas. Outros tipos específicos de diabetes que normalmente resultam em resistência insulínica ocorrem devido a acromegalia, HAC, hipertireoidismo, ou exposição à corticoides ou progestinas exógenas (DM Tipo 3) ou ainda, condições que destroem as células beta pancreáticas (pancreatite ou neoplasia). A diabetes Tipo 1 insulínica (anteriormente chamada de diabetes juvenil) é resultante da destruição imunomediada das células beta e é rara em gatos (RAND, 2012; RAND, 2013).

Segundo Sparkes et al. (2015) a DM é a endocrinopatia mais comum nos gatos e tem aumentado a prevalência, sendo que o prognóstico pode ser bom quando a doença é bem gerida (pelo veterinário e tutor) sendo o tempo médio de sobrevivência de 13 a 29 meses.

Segundo Rand (2012) o gato típico diabético tem entre 10 a 13 anos de idade, é macho (proporção de dois machos: uma fêmea), gatos de pelo curto sem raça definida são mais comumente diagnosticados. Nos EUA Maine Coon, Longhair doméstico, Azul

Russo e Siamês são as raças predispostas. No Reino Unido e Austrália, gatos Birmaneses estão em maior risco. Um em cada dez gatos birmaneses com idade superior a 8 anos tem diabetes mellitus na Austrália. Segundo Sparkes et al. (2015) gatos machos, castrados com mais de 7 anos, obesos e inativos apresentam maior risco de desenvolvimento da DM. Gatos obesos são quatro vezes mais propensos a desenvolver DM do que os gatos com peso ideal.

Segundo Rand (2012; 2013) quando há resistência insulínica, característica da DM Tipo 2, mais insulina é necessária para manter a glicemia no intervalo de referência em comparação quando a sensibilidade insulínica é normal. Gatos diabéticos são em média seis vezes menos sensíveis à insulina do que gatos saudáveis. A demanda prolongada para aumentar a secreção de insulina a partir das células beta leva a exaustão da capacidade secretora (glicotoxicidade).

A deposição de amiloide em ilhotas pancreáticas é um achado característico em gatos diabéticos e contribui para a perda da função das células beta. O amilóide é um precipitado de amilina hormônio que é cosecretado com a insulina pelas células beta o que leva a apoptose (RAND, 2012; 2013).

Muitos fatores podem contribuir para a resistência insulínica, sendo a obesidade a causa mais comum, além de endocrinopatias e secundária a fármacos ou a pancreatite (SPARKES et al., 2015).

A presença de qualquer doença concomitante, especialmente aquelas que envolvem uma resposta inflamatória ou foco infeccioso, pode fazer com que haja resistência à insulina marcada, assim como neoplasias. Um estudo revelou a presença de doenças concomitantes em 22% dos gatos diabéticos. Aquelas comumente diagnosticadas incluem a doença renal crônica, o hipertireoidismo, pancreatite, infecção do trato urinário (ITU), acromegalia e HAC (SCOTT-MONCRIEFF, 2010; GUNN-MOORE, et al., 2012).

Segundo Sparkes et al. (2015) se a resistência insulínica for reduzida e a função das células beta melhorada, em alguns gatos a remissão diabética pode ser alcançada, ou seja, a terapia com insulina exógena pode não ser mais necessária, embora a remissão possa ser apenas temporária em alguns casos. Contudo, para alcançar a remissão é fundamental o começo precoce da insulino terapia para evitar a glicotoxicidade.

Segundo Rand (2012) a sensibilidade à insulina diminuiu em aproximadamente 50% nos gatos que aumentaram seu peso corporal em 44% ao longo de dez meses. A inatividade física, e ambiente “indoor” também representam maior risco para o desenvolvimento da diabetes.

Outros tipos de Diabetes Mellitus (5% a 15% dos casos) resultam de uma doença subjacente causando uma diminuição da secreção de insulina ou ação diminuída da insulina (resistência insulínica) (RAND, 2012).

O hipertireoidismo causa resistência insulínica e hipersecreção de insulina, que pode ser resultado da resistência insulínica no fígado, uma vez que a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos é inalterada. Em gatos diabéticos a intolerância à glicose sobreposta ao hipertireoidismo pode precipitar a diabetes evidente (RAND, 2013).

Nefropatia diabética é também uma característica da doença em gatos, como é em humanos. Gatos diabéticos são estatisticamente mais propensos a ter evidência de microalbuminúria e proteinúria (RAND, 2013).

Doença renal foi documentada em até um terço dos casos de gatos diabéticos. A doença renal não é rara em gatos mais velhos, mas também pode ser causada ou agravada por infecções bacterianas ascendentes, nefropatia diabética ou hipotensão significativa nos casos com cetoacidose diabética ou pancreatite grave. Quando a função renal se deteriora, resistência à insulina significativa pode se desenvolver. No entanto, a anorexia associada com doença renal potencialmente aumenta o risco de hipoglicemia, resultando na flutuação as necessidades de insulina em gatos diabéticos afetados por doença renal crônica, ou injúria renal aguda. Monitorização de controle diabético torna-se mais difícil, uma vez que o grau de poliúria e polidipsia são obviamente afetados pela função renal (GUNN-MOORE, et al., 2012).

2.2.1 Sinais Clínicos DMF

Os sinais clínicos da DMF incluem: poliúria e polidipsia (80%), com noctúria e incontinência urinária podendo ser relatadas, perda de peso (70%) e polifagia (20%) no momento do diagnóstico. A menor frequência de pacientes polifágicos no momento do diagnóstico deve-se provavelmente a desidratação, distúrbios eletrolíticos e cetonemia.

Os sinais clínicos estão presentes por semanas a meses antes do diagnóstico. Apesar do emagrecimento secundário à doença, cerca de 40% estão com excesso de peso. Perda de massa muscular e difusa neuropatia periférica são relatadas em cerca de 50% dos gatos diabéticos recém-diagnosticados e resulta em fraqueza, dificuldade em saltar e instabilidade da marcha. Posição plantígrada é menos comum e indicativa de DM de longa data. Depressão, anorexia e desidratação estão presentes em 50% dos casos. Vômitos ocorrem em um terço dos gatos, mas geralmente é pouco frequente e mais associável à cetoacidose diabética. Hepatomegalia (20%) por lipidose hepática e ocasionalmente icterícia podem estar presentes. Nos gatos que apresentam outros tipos específicos de DM, os sinais clínicos indicativos da doença subjacente podem estar presentes. Outras doenças concomitantes que podem ser mascaradas pelo diabetes como DRC e hipertireoidismo, devem ser consideradas. (RAND, 2012; 2013).

2.2.2 Diagnóstico

O diagnóstico da *diabetes mellitus* não complicada é baseado na presença de hiperglicemia persistente, glicosúria e sinais clínicos compatíveis. (SPARKES et.al., 2015; RAND, 2012; 2013)

Segundo Rand (2013) na maioria dos gatos, uma única medida de glicemia maior que 360 mg/dL é diagnóstico de diabetes, porém alguns gatos doentes ocasionalmente podem apresentar concentrações elevadas de glicemia. Se a glicemia estiver entre 216 e 360 mg/dL, deve-se diferenciar de hiperglicemia por estresse agudo através de demonstração de hiperglicemia persistente. Deve-se retestar em quatro a seis horas e se persistir hiperglicêmico, testar novamente no dia seguinte.

Ainda segundo Rand (2013) a presença de sinais típicos de diabetes (poliúria, polidipsia, poligafia e emagrecimento), com glicosúria e demonstração de qualquer aumento de frutamina no plasma, hemoglobina glicada, beta-hidroxibutirato ou cetonúria também são úteis para diferenciar diabetes por hiperglicemia induzida por estresse.

Segundo Rand (2013) a presença de cetonúria e hiperglicemia têm especificidade perto de 100% para *diabetes mellitus*. A concentração de beta-hidroxibutirato no plasma

maior que 1 mmol/L (10 mg/dL) é indicativo de DM e ocorre após duas semanas de hiperglicemia acentuada.

Segundo Rand (2012) embora 60-80% dos gatos diabéticos apresentem cetonemia com base nas medições de beta-hidroxibutirato no plasma, cetonúria está presente em uma porcentagem menor de gatos. As tiras microquímicas de urinálise detectam acetoacetato e acetona, porém, o beta-hidroxibutirato é a principal cetona presente na cetoacidose diabética.

A análise clínico-patológica de rotina pode incluir: anemia leve, leucograma de estresse, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperfrutosaminemia e aumento da atividade das enzimas hepáticas. Gatos desidratados e doentes podem ter também sinais de cetonemia, acidose, azotemia pré-renal e eletrólitos aumentados ou diminuídos. Testes diagnósticos adicionais para identificar outros tipos específicos, de diabetes secundários a acromegalia, HAC, pancreatite e neoplasia pancreática não são geralmente realizados a menos que preexistam sinais clínicos sugestivos ou fraca resposta ao tratamento e/ou evidência de resistência significativa à insulina (RAND, 2012).

Frutosamina no plasma maior que 400 $\mu\text{mol/L}$ é compatível com DM, no entanto alguns gatos diabéticos têm concentração de frutosamina normal no momento do diagnóstico, não sendo um indicador sensível de hiperglicemia persistente de leve a moderada e ocasionalmente, gatos doentes não diabéticos têm leve aumento da concentração de frutosamina. Após sete a dez dias de hiperglicemia marcada a frutosamina aumenta sua concentração. Mensuração de frutosamina é útil em situações em que a história clínica é pobre (RAND, 2013).

Segundo Sparkes et.al. (2015) o controle da frutosamina de forma individual ao longo do tempo apresenta maior valor, pois as concentrações sofrem variação individual e podem variar conforme a idade, gênero, concentração de proteínas no soro, hidratação e equilíbrio acidobásico.

2.2.3 Tratamento

Segundo Rand (2013) o principal objetivo do tratamento de um gato recém-diagnosticado é conseguir a euglicemia com remissão da Diabetes Mellitus com

terapêutica insulínica. Gatos em que a remissão não é possível, o objetivo é resolver os sinais clínicos da diabetes e evitar risco de hipoglicemia clínica. O Consenso de 2015, escrito por Sparkes et al. (2015) contrapõe o ponto de vista de Rand quando diz que o objetivo clínico deve ser o de limitar ou eliminar os sinais clínicos da doença utilizando um regime de tratamento adequado para o tutor, e para evitar a hipoglicemia induzida por insulina ou outras complicações.

O tutor deve ser orientado quanto aos aspectos técnicos do tratamento de um gato diabético, incluindo instruções detalhadas quanto à transição para a dieta ideal, alimentação, utilização, armazenamento e correto manuseio de seringas, insulina ou canetas de insulina e da correta técnica de aplicação da insulina. Deve ser orientado também quanto aos sinais clínicos de hipoglicemia e como trata-los (SPARKS et al., 2015).

Segundo Gunn-Moore et al. (2012) os gatos podem ser imprevisíveis quanto à resposta à insulina e nenhum tipo de insulina ou regime de dosagem é adequada para todos os gatos. As respostas individuais à insulina exógena variam não só de gato para gato, mas também de dia para dia no mesmo gato. Portanto, as doses recomendadas e frequências de dosagem são apenas diretrizes e deve ser ajustada de forma individual com base na resposta.

A manutenção da glicemia a baixo do limiar de reabsorção renal (252 mg/dL), na maioria dos gatos, evita a diurese osmótica e além de reduzir o risco de glicotoxicidade, minimiza os distúrbios metabólicos associados com DM, incluindo o risco de cetoacidose diabética (SPARKES et al, 2015).

Segundo Sparkes et al. (2015) a terapia com insulina exógena e o bom controle glicêmico, vai causar repouso das células beta, com isso haverá redução da glicotoxicidade, aumentando a capacidade de recuperação das células beta juntamente com a capacidade secretora de insulina e a remissão diabética podem ocorrer.

O conhecimento sobre a etiologia provável do DM para cada gato é importante na determinação dos objetivos do tratamento para cada paciente. Todos os gatos diagnosticados com Diabetes Mellitus tipo 2 e em gatos com causas corrigíveis ou reversíveis de outros tipos específicos de diabetes, incluindo alguns gatos com

acromegalia, HAC e pancreatite, o tratamento deve ser direcionado primariamente para alcançar a remissão (RAND, 2012).

Segundo Rand (2012) a remissão diabética só é possível se houver células betas funcionais restantes e a resolução da toxicidade da glicose é indispensável para sua realização. Três fatores são considerados cruciais para alcançar a remissão: início precoce da terapêutica com insulina adequada, acompanhamento frequente das concentrações de glicose no sangue com ajuste adequado da dose de insulina, alimentação com dieta adequada.

Em um estudo realizado com 55 gatos tratados com insulina glargina, mostrou que as taxas de remissão foram de 84% para os gatos que começaram o controle intensivo no prazo de seis meses (média de quatro meses) do diagnóstico da DM. A taxa reduziu para 35% em gatos com o mesmo protocolo, porém instituído seis meses após o diagnóstico ainda que tenham alcançado excelente controle glicêmico (RAND, 2012).

Segundo Rand (2012) o tipo de insulina utilizada desempenha um papel importante na realização do controle glicêmico rigoroso, sendo dependente também da monitorização e controle da dieta. Embora a remissão seja possível com a maioria dos regimes normalmente utilizados, a taxa de remissão pode variar de 25% a 90% dependendo do protocolo implementado.

A escolha da insulina irá influenciar a probabilidade de remissão. A remissão tem benefícios na saúde do gato e os benefícios de custo e estilo de vida para o tutor. A insulina glargina foi associada com maior taxa de remissão (maior que 90%), seguida da insulina lenta zinco-protamina: PZI (40%) e suína lenta (30%). O emprego da insulina detemir tem sido associado a taxas de remissão similares ao emprego da insulina glargina em gatos. Portanto, as primeiras insulinas de escolha para gatos são a glargina e detemir, seguidas de PZI e insulina lenta. A insulina NPH não é recomendada (RAND, 2013).

Segundo Rand (2013) os análogos de insulina glargina e detemir apresentam duração de ação mais prolongada, o que resulta em taxa de remissão significativamente mais elevada em gatos diabéticos recentemente diagnosticados e devem ser aplicadas duas vezes ao dia para ter maior probabilidade de remissão.

A insulina NPH apresenta taxas de remissão baixas de 30%, o controle muitas vezes é bom e os sinais da diabetes se resolvem na maioria dos gatos, porém devido ao

seu curto efeito em felinos, muitos pacientes precisam de três a quatro doses diárias. A maioria dos gatos persiste com episódios de hiperglicemia marcada (maior que 288 mg/dL), o que agrava a toxicidade da glicose, e faz a remissão diabética menos provável do que quando se utiliza uma insulina de ação prolongada (RAND, 2013).

O Consenso de Sparkes et al. (2015) recomenda sempre que possível o uso de insulina de ação prolongada (glargina, detemir ou PZI), a cada 12 horas, permitindo flexibilidade de aplicação de (12 h \pm 2 h), e/ou simplesmente, quando compromisso social ou trabalho impede a aplicação no tempo correto que aquela aplicação possa ser suprimida.

Segundo Sparkes et al. (2015) com a armazenagem, refrigeração e cuidados evitando contaminação, tem sido sugerido que algumas preparações de insulina podem ser utilizadas com segurança entre três e seis meses, porém a recomendação dos fabricantes é o descarte após quatro a seis semanas, por isso, deve-se ter cautela.

A dosagem inicial de insulina recomendada é de 0,25 U/Kg de peso corporal a cada 12 horas se a glicemia estiver entre 200 a 350 mg/dL, caso a glicemia estiver acima de 360 mg/dL, preconiza-se iniciar com 0,5 U/Kg a cada 12 horas. Alternativamente pode-se iniciar com 1 U/gato e aumentar conforme necessário se glicemia menor que 350mg/dL, e começar com 2U/gato se a glicemia estiver maior que 360 mg/dL (RAND, 2013; SPARKES et.al. 2015).

A combinação de medições de glicemia em conjunto com avaliação do tutor de sinais clínicos e alteração de peso corporal, a ingestão de água e mensuração de glicose na urina são os melhores indicadores de controle glicêmico. Um excelente controle glicêmico situa-se quando a ingestão de água em felinos que recebem dieta úmida é maior ou igual a 10 mL/Kg/24h ou maior ou igual a 60 mL/Kg/24 h para felinos que se alimentam dieta seca (RAND, 2013).

Segundo Sparkes et al. (2015) se o recipiente de água é compartilhado por outros gatos, pode-se medir o consumo total e fazer o acompanhamento: caso estiver aumentado e não reduza ou estiver normal e aumente, o controle glicêmico é indicado.

Gatos com ausência de glicosúria devem ter as glicemias avaliadas na procura de evidências de hipoglicemia. Como a glargina apresenta longa ação e deve haver períodos de glicemia menor que 240 mg/dL, gatos estáveis quase sempre vão apresentar de zero a

uma cruz de glicose na urina. Um valor de duas cruces ou mais provavelmente indica que é necessário um aumento de dose (RAND, 2013).

As concentrações de frutrosamina ou concentrações de hemoglobina glicada podem ser indicadores úteis do controle glicêmico em gatos susceptíveis ao estresse ou se o tutor é incapaz de medir o consumo de água, ou as glicemias em casa. As concentrações de frutrosamina maior que 500 a 550 $\mu\text{mol/L}$ (normal menor que 400 $\mu\text{mol/L}$) ou hemoglobina glicada maior que 3% a 4% (normal menor que 2,6%) são consistentes com mau controle glicêmico (RAND, 2013).

2.2.3.1 Monitoração do tratamento

A distribuição de glicose entre células vermelhas do sangue e do plasma é diferente de seres humanos e gatos. Os medidores de glicose calibrados para humanos fazem leitura mais baixas do que o valor real em média de 18 a 36 mg/dL, que se traduz em menos de 20 - 40% para valores na faixa normal ou de hipoglicemia. Utilizando um glicosímetro humano, a concentração de glicose alvo deve ser de 50 a 100 mg/dL (RAND, 2013).

A glicemia é medida com glicosímetro a cada duas horas (insulina de ação intermediária) ou a cada três a quatro horas (insulina de ação prolongada), começando imediatamente antes da aplicação da insulina da manhã continuando até o ponto mais baixo (claramente evidente em insulina de ação intermediária) ou até a próxima aplicação de insulina (insulina de ação lenta). Os resultados servem para orientar se a dose deve ser aumentada, inalterada ou diminuída ou se o tipo de insulina deve ser mudada. Curva glicêmica é indicada sempre que possível com indicação mensal (SPARKES et.al., 2015).

Segundo Rand (2012), a amostra de sangue para aferição da glicemia é retirada da orelha ou de um dos coxins utilizando um lancetador. O aquecimento da área pode ser feito por fricção para aumentar o fluxo sanguíneo local ou colocando um algodão molhado no microondas e deixar em contato com o coxim por 20 segundos.

Os valores de frutrosamina devem ser interpretados segundo o consenso da Associação de Clínicos Felinos de 2015 da seguinte forma: menor que 350 $\mu\text{mol/L}$ (excelente controle, dose elevada de insulina ou remissão diabética); 350 a 450 $\mu\text{mol/L}$

(bom controle glicêmico); 450 a 550 $\mu\text{mol/L}$ controle glicêmico moderado; maior que 500 $\mu\text{mol/L}$ mau controle glicêmico (SPARKES et al., 2015)

Ainda segundo o consenso de Sparkes et al. (2015) o ajuste da dose da glargina, detemir e PZI ocorre com base no nadir (glicemia mais baixa) e pré-insulina (concentração de glicemia imediatamente antes da próxima aplicação de insulina). O aumento da dose deve ser de 0,5 a 1 U/gato de 12/12 horas a cada cinco a sete dias para atingir uma concentração de glicose no ponto mais baixo de 90 a 135 mg/dl. Com a resolução dos sinais clínicos e glicemia relativamente controlada um nadir no intervalo normal pode ser atingido (65-135 mg/dL) glicosímetro felino ou (50-100 mg/dL) glicosímetro humano.

Segundo Sparkes et al. (2015), se o nadir for menor que 80mg/dL, deve-se reduzir a dose de insulina em 25 a 50%, se o pico de hiperglicemia for maior que 252 mg/dL, deve-se considerar aumentar a dose de insulina, se as glicemias ao longo do dia se mantiverem entre 80 a 252 mg/dL, deve-se manter a terapia com a dose atual. Em contra-partida, glicemias pré-insulina maior que 252 mg/dL e com nadir entre 80 e 144 mg/dL, deve-se manter a terapia e retestar em uma a duas semanas, ou aumentar em 0,5U/gato a cada 12 horas (dependendo do pico hiperglicêmico e do nadir) e se pico maior que 252 mg/dL e nadir maior que 144 mg/dL, com sinais de hiperglicemia, aumentar a dose de 0,5-1 U/gato a cada 12 horas. O objetivo é manter as glicemias entre 80 e 250 mg/dL.

A remissão diabética normalmente ocorre nos primeiros quatro meses de terapia, e ocorre mais frequentemente nas quatro a seis semanas de tratamento em gatos recém-diagnosticados geridos de forma adequada com glargina ou detemir, e uma dieta pobre em carboidratos e rica em proteínas. Remissão iminente é sugerida quando não houver glicosúria com uma concentração de glicose no sangue pré-insulina de no máximo 216 mg/dL. A redução da dose de insulina deve ser de 0,5 a 1 U/gato a cada 12 ou a cada 24 horas e manter avaliação. Para maximizar a probabilidade de remissão, a dose de insulina deve ser reduzida lentamente, ideal a cada sete a quatorze dias, até chegar a 0,25-0,5 U/gato. Se a glicemia não consegue se manter no intervalo de referência, volta-se para a última dose eficaz. Um pequeno número de gatos necessita uma dose de insulina (por exemplo, 1U) a cada 48 horas, quando a função das células betas é insuficiente para manter a euglicemia (RAND, 2013). Segundo Sparkes et al. (2015) dieta com baixo carboidrato tem que ser mantida e monitorada para e recorrência de sinais clínicos.

Aproximadamente 25% a 40% dos gatos em recidiva da remissão precisam reiniciar o tratamento com insulina. É muito importante atingir o escore corporal ideal, mantendo alimentação com baixo carboidrato simples, e evitar administração de corticosteroides, para minimizar e prevenir recidivas. Os tutores devem mensurar a glicemia semanal e se a glicemia sem o paciente estar em jejum for 180 mg/dL ou maior, ou em jejum maior que 135 mg/dL a terapia para obter a euglicemia deve ser reiniciada. Cerca de 25% dos gatos que apresentam recidiva vão conseguir uma segunda remissão.

Segundo Sparkes et al. (2015) se a ausência de glicosúria e a euglicemia são mantidas durante duas a quatro semanas sem insulina, o gato provavelmente alcançou a remissão.

Gatos com doses de insulina entre 1,5 a 2 U/Kg que não são bem controlados devem ser avaliados para determinar a causa da aparente resistência insulínica. Gatos que necessitam doses maiores que 5 U a cada 12 horas, devem ser investigados para acromegalia (RAND, 2012; 2013).

O objetivo do tratamento quando não se alcança a remissão é o controle dos sinais clínicos, bem-estar diário em particular, nível de comportamento e atividade do gato (SPARKES et al., 2015)

2.2.3.2 Alimentação

Os gatos são carnívoros verdadeiros na medida em que dependem de nutrientes de tecidos animais para satisfazer as suas necessidades nutricionais específicas e, por conseguinte, são metabolicamente adaptados à menor utilização da glicose e apresentam metabolismo de proteína mais elevado. Devido à adaptação anatômica do gato resultante da natureza estritamente carnívora, apresentam intestino delgado mais curto, ceco rudimentar e cólon também mais curto, conseqüentemente apresentam capacidade limitada para utilizar amido e de fibras por fermentação microbiana no intestino grosso (VERBUGGHE, et al. 2012).

Dois estudos randomizados controlados sugeriram que dietas restritas em carboidratos melhoram o controle glicêmico e aumentam a taxa de remissão diabética. A maioria dos alimentos úmidos para gatos e terapêuticos para a gestão da DM apresentam

restrição de carboidratos, as demais rações secas apresentam níveis mais elevados de carboidrato, não sendo, portanto, recomendados como dieta de primeira escolha em gatos diabéticos. Estudos sugerem que tanto a quantidade quanto o tipo de carboidrato na dieta podem determinar o nível de hiperglicemia pós-prandial (VERBUGGHE, et al. 2012).

As dietas com baixo carboidrato formuladas para pacientes diabéticos são a primeira opção recomendada pelo consenso de 2015, porém em casos de comorbidades que exijam dietas com restrição proteica e, portanto, maior nível de carboidratos, pode-se alcançar bom controle da DMF com terapia insulínica (SPARKES et al, 2015).

Segundo Sparkes et al. (2015) reverter a perda de peso patológica associada a DM é o principal objetivo da gestão nutricional. Gatos devem receber alimentação *ad libitum* ou alimentados várias vezes ao dia sempre controlando a ingestão calórica máxima diária. A obesidade está associada à resistência insulínica e, portanto, com a perda de peso há melhor controle glicêmico e maior chance de remissão. Alimentação úmida pode ajudar na perda de peso, pois tende a reduzir o consumo calórico em comparação com a dieta seca.

2.2.3.3 Cuidados com Hipoglicemia

Segundo Sparkes et al. (2015) a hipoglicemia é definida como glicose sanguínea menor que 54 a 63 mg/dL. Hipoglicemia leve pode ser tolerada pelo gato e pode passar despercebida pelo tutor, mas hipoglicemia grave pode ser fatal. Considerando o impacto negativo da hipoglicemia, é preferível evitar hipoglicemias à custa de permitir períodos de hiperglicemia.

Efeito Somogyi é definido como hiperglicemia marcada após um episódio de hipoglicemia como resultado de resistência insulínica induzida pela secreção de hormônios contra-regulatórios. Somogyi seguido pela resistência insulínica parece ser mais frequente com a insulina lenta e outras insulinas de ação intermediária que são mais potentes e levam a uma redução mais rápida da glicemia, desencadeando contra regulação. O Efeito Somogyi foi raramente documentado com o uso da insulina glargina apesar de ocorrência regular de hipoglicemia bioquímica (RAND, 2012)

2.2.4 Prognóstico

O prognóstico para DMF é relativamente bom em gatos insulíndependentes, considerando a idade média do diagnóstico de 10 a 13 anos. O Prognóstico é muito melhor se a remissão é alcançada (RAND, 2013).

Minimizar o potencial de impacto negativo do DM sobre o tutor é importante para evitar a interrupção da terapia ou eutanásia (SPARKES, et al., 2015)

2.2.5 Prevenção

Obesidade, inatividade física, uso de esteróides e progestágenos, são fatores de risco evitáveis da *diabetes mellitus* tipo 2 (RAND, 2013). Promover atividade física com enriquecimento ambiental, programas de controle de obesidade, restrição calórica e controle da saúde geral do felino, incluindo resoluções de periodontites pode ajudar a evitar a DMF.

3 RELATO DE CASO

Remissão da Diabetes Mellitus em um Gato com Hiperadrenocorticismo Pituitário Dependente após Tratamento com Trilostano

RESUMO

O hiperadrenocorticismo (HAC) de ocorrência natural é uma endocrinopatia de ocorrência rara em felinos e é causado pela excessiva produção de cortisol pelas glândulas adrenais. Cerca de 75% a 80% dos casos são HAC pituitários-dependentes (HPD) e pelo menos 80% dos casos tem diabetes mellitus (DM) concomitante. Os sinais clínicos do HAC incluem poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso/massa muscular, fraqueza, letargia, esses sinais são os mesmos da DM, o que podem dificultar o diagnóstico dessa doença. As manifestações cutâneas como alopecia espontânea, atrofia dérmica e fragilidade cutânea são as alterações mais marcantes. O diagnóstico da doença baseia-se na associação de sinais clínicos, testes específicos e exames de imagem. A resistência insulínica provocada pelo HAC tem sido relatada. O tratamento é de difícil controle na maioria dos casos, porém, o trilostano tem mostrado redução dos sinais clínicos e resistência insulínica, embora até o momento não haja relatos de casos de pacientes que tenham alcançado a remissão da DM. Um gato, macho, Persa de 8 anos de idade apresentando DM de difícil controle foi diagnosticado com HPD, após sete meses do diagnóstico inicial da DM, sendo essa a causa de resistência insulínica. O protocolo de remissão do felino desse caso baseou-se no controle de longo-prazo do HAC e controle de hiperglicemia, realizando ajustes na dose do trilostano e insulina glargina até alcançar a remissão que ocorreu sete meses após o diagnóstico do HAC e 14 meses após o diagnóstico da DM. Este relato de caso tem como objetivo descrever o primeiro caso de remissão da *Diabetes Mellitus* em um gato com HPD após tratamento com trilostano mostrando que esse é um tratamento seguro e eficaz para controlar a hipercortisolemia.

Descritores: síndrome de Cushing em gatos, resistência insulínica, glargina, trilostano

ABSTRACT

The hyperadrenocorticism (HAC) is a naturally occurring rare occurrence of endocrine disease in cats and is caused by excessive production of cortisol by the adrenal glands. About 75% to 80% of cases are pituitary-dependent hyperadrenocorticism (HPD) and at least 80% of the patients with diabetes mellitus (DM) Concomitant. The clinical signs of HAC include polyuria, polydipsia, polyphagia, weight loss / muscle mass, weakness, lethargy, these signs are the same as DM, which can hinder the diagnosis of this disease. Cutaneous manifestations as spontaneous alopecia, dermal atrophy, and skin fragility are the most striking changes. The diagnosis is based on the combination of clinical signs, specific tests and imaging studies. The HAC caused by insulin resistance has been reported. Treatment is difficult to control in most cases, however, trilostane has onstrated reduce clinical signs and insulin resistance, although so far there are no reports of patients who have achieved remission of DM. A cat, male, Persian 8 years old presenting DM unwieldy was diagnosed with HPD, after seven months of initial diagnosis of DM, which is the cause of insulin resistance. The reference protocol feline this case based on the long-term control of HAC and hyperglycaemia control, making adjustments in the dose of trilostane and insulin glargine to achieve remission than seven months after the diagnosis of HAC and 14 months the diagnosis of MD. This case report aims to describe the first case of remission of Diabetes Mellitus in a cat with HPD after treatment with trilostane showing that this is a safe and effective treatment to control hypercortisolism.

Keywords: Cushing's syndrome in cats, insulin resistance, glargina, trilostane

INTRODUÇÃO

Os primeiros relatos de hiperadrenocorticismo (HAC) em gatos foram publicados na década de 70 (CROSS et.al., 2012). O HAC é raro em gatos, sendo que 75% a 80% dos gatos possuem a forma pituitário-dependente, enquanto os restantes 20% a 25% apresentam tumor adrenal unilateral. Dos gatos que apresentam tumor adrenocortical funcional, cerca de dois terços têm adenoma unilateral, o restante possui

carcinoma (PETERSON, 2012; GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013; GUNN-MOORE, 2005; CROOS et al, 2012).

O hiperadrenocorticismo pituitário-dependente (HPD) resulta da excessiva excreção de ACTH (Hormônio Adrenocorticotrófico) a partir de um adenoma na *pars distalis* ou *pars intermedia* da glândula pituitária, o que induz hiperplasia bilateral das glândulas adrenais (PETERSON, 2012).

Há menos de 100 casos relatados na literatura veterinária de HAC de ocorrência natural (CHIARAMONTE; GRECO, 2007; CROOS et al, 2012; VALENTIN et al., 2014). A escassez de casos de HAC pode decorrer da capacidade dos gatos em permanecer assintomáticos apesar da exposição à grandes concentrações de glicocorticoides (GUNN-MOORE, 2005).

O HAC é uma doença de animais de meia-idade a idosos (variação de quatro a 16 anos, com média de 10 anos), havendo uma leve predisposição sexual para as fêmeas em alguns estudos iniciais, porém sem predileção racial documentada (PETERSON, 2012; GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013; GUNN-MOORE, 2005; CHIARAMONTE; GRECO, 2007).

O excesso de cortisol em decorrência de tumor na pituitária, ou no córtex adrenal resulta frequentemente em resistência insulínica e *Diabetes Mellitus* secundária. (GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013). Cerca de 80% dos felinos com HAC apresentam DM concomitante (GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013; GUNN-MOORE, 2005), sendo que podem ou não ser insulino-resistentes durante a terapia insulínica (GUNN-MOORE; SIMPSON, 2013).

Os sinais clínicos mais comuns dos gatos com HAC e DM secundária são poliúria/polidipsia (82%), polifagia (68%), perda de peso (52%) e/ou letargia (47%) (CROSS et al., 2012).

As alterações cutâneas incluem pelagem em mau estado, com alopecia espontânea, pele inelástica, fina e frágil com fácil contusão (Síndrome da pele frágil). Ocasionalmente desenvolvem distúrbios de queratinização ou dermatite bacteriana (PETERSON, 2012; GUNN-MOORE, 2005; CHIARAMONTE; GRECO, 2007).

O trilostano é uma opção de tratamento bem tolerado para gestão médica em longo prazo de HAC em gatos e como o cortisol é um potente antagonista da insulina, um tratamento de sucesso melhora o controle glicêmico (KEITH et al., 2013).

Segundo Sparkes et al. (2015) se a resistência insulínica for reduzida e a função das células beta melhorada, em alguns gatos a remissão diabética pode ser alcançada. Contudo, para alcançar a remissão é fundamental o começo precoce da insulinoterapia para evitar a glicotoxicidade através do bom controle glicêmico, aumentando a capacidade de recuperação das células beta juntamente com a capacidade secretora de insulina. Segundo Rand (2012), três fatores são considerados cruciais para alcançar a remissão: início precoce da terapêutica com insulina de ação prolongada (glargina ou detemir), acompanhamento frequente das concentrações de glicose no sangue com ajuste adequado da dose de insulina, alimentação com dieta adequada com baixo teor de carboidrato.

O objetivo deste estudo é relatar um caso inédito de remissão de diabetes mellitus em um felino com HPD, que apresentou excelente controle do hipercortisolismo a partir do tratamento clínico com trilostano, associado à insulinoterapia.

RELATO DE CASO

Um felino, Persa, macho, castrado, de oito anos de idade, pesando 3,0 Kg, escore de condição corporal 3 (1-5), com diagnóstico de *Diabetes Mellitus* há sete meses, e apresentando difícil controle da doença foi encaminhado para atendimento em serviço especializado em endocrinologia. Desde o diagnóstico inicial até o atendimento, o felino havia emagrecido 1,0 Kg segundo os tutores. O paciente já havia sido hospitalizado no início do diagnóstico, sendo tratado respectivamente com insulina lenta suína, NPH e glargina. No momento da consulta estava recebendo 1 U/Kg de glargina (3U) a cada 12 horas e dieta comercial seca para gatos diabéticos, sem sucesso no controle dos sinais clínicos. O paciente apresentava poliúria (PU), polidipsia (PD), polifagia (PF), emagrecimento, fraqueza muscular (incapacidade de pular e usar o arranhador), prostração, alterações de humor e abdômen levemente abaulado. Sinais dermatológicos como alopecia simétrica bilateral, observada desde a tosa no verão (há cerca de sete a oito

meses), pelagem feia, mal cuidada e atrofia dérmica também foram observadas (**Figura 2**). Por estes motivos, suspeitou-se de hiperadrenocorticismo como causa da resistência insulínica.

Figura 2: gato de 8 anos de idade, macho, castrado, apresentando manifestações cutâneas do HAC **A)** abdômen abaulado; **B)** alopecia ventral, pelagem mal cuidada; **C)** alopecia simétrica bilateral; **D)** atrofia dérmica e discreta telangiectasia



Fonte: o próprio autor

O Hemograma demonstrou leve linfopenia (848 mm^3). Os exames bioquímicos iniciais mostraram leve aumento da atividade sérica da fosfatase alcalina, fruttosamina,

colesterol total e triglicerídeos. A urinálise mostrou densidade urinária baixa e glicosúria (**Tabela 1**).

Tabela 1: Variáveis bioquímicas e de urinálise do paciente ao longo do segmento do caso.

	Antes do TL	14 dias TL	40 dias TL	100 dias TL	120 dias TL	150 dias TL	200 dias TL	214 dias TL	234 dias TL	274 dias TL	394 dias TL	574 dias TL	Referências
Albumina (g/dL)	2,61	2,67	2,4	2,2	2,7	2,6	2,1	2,4	2,6	2,8	2,8	2,32	2,1-3,9
ALT (U/L)	72	183	114	83	--	--	85	--	97	79	--	67	6-83
FA (U/L)	134	30	160	60	--	--	60	--	--	46	--	28	25-93
Frutosamina ••(µmol/L)	369	283	257	228	222	219	210	205	246	244	246	272	219-340
Creatinina (mg/dL)	1,21	--	--	--	1,4	1,5	1,5	1,35	1,2	1,2	1,4	1,23	0,6-1,8
Ureia (mg/dL)	47	--	--	--	60	56	60	49	--	--	--	63	10-60
Triglicerídeos (mg/dL)	196	--	--	--	--	--	--	--	--	55	--	24	50-100
Colesterol (mg/dL)	191	--	--	--	--	--	--	--	--	91	--	79	95-130
Potássio (mEq/L)	--	4,2	4	4	--	--	4,2	--	--	--	4,3	4,2	3,8-4,51
Sódio (mEq/L)	--	147	145	145	--	--	142	--	--	--	156	142	145-157
Densidade Urinária	1020	1030	1025	1030	--	--	1020	1020	--	--	--	1020	≥1035
RP:CU	--	0,17	0,19	0,17	--	--	0,2	0,14	--	--	--	0,44	< 0,4
Glicosúria (mg/dL)	2000	2000	0	1000	--	--	0	0	--	--	--	0	0

Fonte: o próprio autor

• TL (trilostano)

••Valores fisiológicos. O controle ideal para um paciente com DM de de 300 a 400 mmol/L

Foi realizado ainda um aumento da dose da insulina glargina baseado em curva glicêmica (**Figura 3**) e persistência dos sinais clínicos, chegando a dose de 1,3 U/Kg (4 U).

A ultrassonografia abdominal mostrou adrenomegalia bilateral (adrenal esquerda: 2,13 X 0,92 cm e adrenal direita: 2,12 X 0,88 cm), fígado normocogênico homogêneo com padrão grosseiro, vesícula biliar com paredes espessadas (0,25 cm) sugerindo

colecistite; pâncreas hipocogênico e homogêneo (1,26 cm), sugerindo edema/congestão; demais órgãos abdominais sem alterações dignas de nota. Frente a este achado foi instituído terapia com ácido ursodesoxicólico (na dose de 10 mg/Kg pela via oral a cada 24 horas por 60 dias).

Foi realizado teste de supressão por baixa dose de dexametasona (TSpBDD) cerca de uma semana após o último ajuste de insulina, da seguinte forma: coletada amostra de sangue para dosagem de cortisol basal e em seguida foi aplicada 0,1 mg/Kg de dexametasona pela via intravenosa. O sangue foi coletado quatro e oito horas após.

O TSpBDD mostrou cortisol basal 52,1 ng/mL, (o valor de referência basal é de 10 a 30 ng/mL); quatro horas pós dexametasona foi de 23,4 ng/mL (consistente com o diagnóstico de HAC maior que 14 ng/mL); oito horas pós dexametasona estava 17,9 ng/mL (consistente com diagnóstico de HAC: valor de referência maior que 14 ng/mL), todos utilizaram metodologia radioimunoensaio. O teste confirmou o diagnóstico de HAC e associado ao laudo ultrassonográfico foi classificado como hiperadrenocorticismos pituitário dependente (HPD).

Cerca de 30 dias da primeira consulta, iniciou-se tratamento para o HAC com trilostano, na dosagem de 10 mg a cada 24 horas. Dez dias após início do tratamento com trilostano, foi realizada uma nova curva glicêmica (**Figura 3**) e no dia posterior foi detectada glicemia pontual de 62 mg/dL e ausência de sinais clínicos de PU e PD. A dose da insulina foi reduzida para 1 U/Kg (3U) a cada 12 horas. Após 14 dias do início do tratamento o paciente foi novamente avaliado, estava pesando 3,2 Kg e segundo os tutores estava mais ativo, interagindo mais, reduziu os sinais de PU, PD mas apresentava leve PF, a glicemia estava em 246 mg/dL (seis horas após insulina) e foi constatada hipertensão sistólica (PAS de 200 mmHg), média de cinco aferições (método *Doppler* vascular), sendo então instituída terapia com anlodipina na dose de 1,25mg/gato a cada 24 horas. Foi realizado teste de estimulação por ACTH (TeACTH) com dose de 0,125 mg por via intravenosa e coleta de sangue uma hora após). Cerca de seis horas após a administração do trilostano e o cortisol sérico foi de 49,6 ng/mL (valores de referência de 20 a 60 ng/mL), após o resultado, a dose do trilostano foi aumentada então para 10 mg de 12/12 horas.

Os exames gerais demonstraram normalização da FA, aumento da ALT, leve redução da frutossamina e da albumina enquanto os demais bioquímicos permaneceram

normais. Urinálise mostrou densidade urinária (DU) 1030 com glicosúria, razão proteína creatinina urinária (RP:CU) normal, A relação sódio: potássio estava normal (30:1) (**Tabela 1**). Foi instituído tratamento com SAME (S-Adenosil Metionina) 90 mg/gato a cada 24 horas.

Cerca de um mês após início da terapia com trilostano, o felino apresentou hipoglicemia de 44 mg/dL e foi reduzida a dose de insulina para 0,6 U/Kg (2 U) a cada 12 horas. Nova curva glicêmica (**Figura 3**) foi realizada e a média das glicemias se mantiveram em 256 mg/dL. Devido aos sinais de estabilidade quanto a PU, PD e PF, foi mantida a dose da insulina.

Cerca de 40 dias após início do trilostano, e 26 dias do ajuste de dose para 10 mg a cada 12 horas, o felino foi novamente avaliado. Segundo a tutora o felino estava mais ativo, com ausência de PU, PD, porém leve PF. Pelagem começando a repilar e mais pigmentada (**Figura 4**). Os parâmetros clínicos apresentaram-se dentro da normalidade incluindo a PAS. Contudo, a tutora relatou prurido facial e em membro torácico. O animal ganhou peso (3,4 kg) e a glicemia seis horas após insulina foi de 156 mg/dl. Foram realizados exames gerais, TeACTH, exame parasitológico de pele (EPP) e cultura micológica devido à intensa foliculite no mento (acne) (**Figura 4**), foi prescrito banhos com clorexidine a 3% e miconazol a 2%, semanais, cefovecina sódica (8 mg/Kg) dose única com repetição em 14 dias.

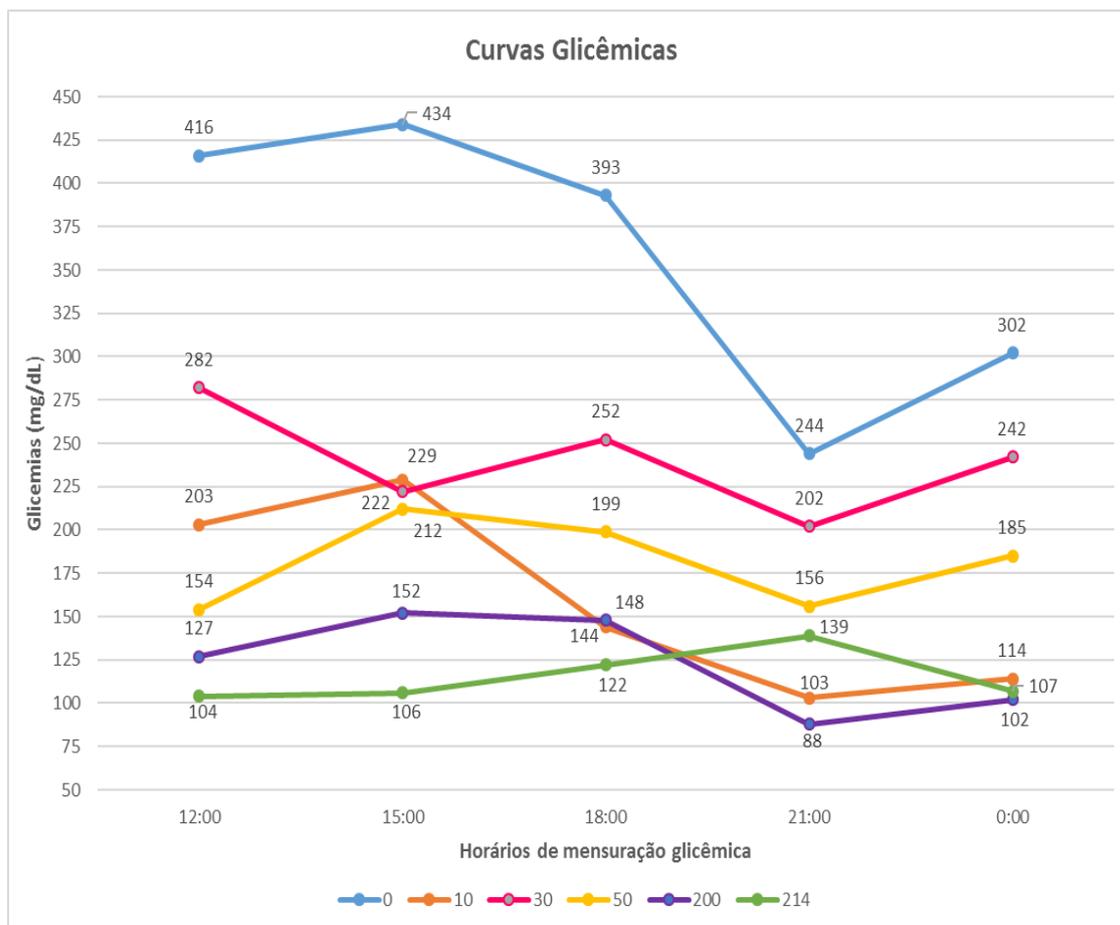
O EPP foi positivo para *Demodex cati* e não houve crescimento de fungos patogênicos na cultura. A terapêutica instituída foi de ivermectina na dose de 0,2 mg/Kg pela via oral a cada 24 horas, durante 60 dias. A frutossamina e albumina estavam normais, com leve aumento da atividade da ALT e FA. A urinálise mostrou DU baixa com ausência de glicosúria e RP:CU normal (**Tabela 1**). O cortisol pós ACTH foi de 53,1 ng/mL sendo mantida a dose de trilostano em 10 mg a cada 12h.

Cerca de 20 dias após o último controle foi realizada nova curva glicêmica (**Figura 3**) com pequenas variações sendo o nadir de 154 e maior glicemia de 212 mg/dl. Por esse motivo manteve-se a dose da glardina de 2 U a cada 12 horas.

Após sessenta dias do último controle clínico, (100 dias após início da terapia, com trilostano) o felino foi novamente avaliado. Apresentava bom controle clínico, ausência de PU, PD e PF mantinha o peso da última avaliação e as glicemias domiciliares

estavam em torno de 120 mg/dL. Os tutores relataram manutenção de bom nível de atividade física já que o gato estava pulando, saltando e correndo.

Figura 3: Representação gráfica das curvas glicêmicas (0: antes do início da terapêutica com trilostano; 10: dez dias do início do trilostano; 30: trinta dias do início do trilostano; 200: duzentos dias do início do trilostano; 214: duzentos dias do início do trilostano)



Fonte: o próprio autor

Houve repilação intensa e observou-se dessa vez a hiperplasia das glândulas supra caudais, que coincidiu com relato de início de comportamento de monta (**Figura 5**). Foi repetido o EPP, o qual evidenciou resultado negativo.

Devido ao bom controle clínico e ao baixo valor de frutossamina (**Tabela 1**), foi reduzida a dose da insulina glargina para 1,0 U a cada 12 horas (0,27 U/Kg). O Cortisol pós ACTH (seis horas após o trilostano) foi de 42,2 ng/ml e foi mantida a dose de trilostano de 10 mg de a cada 12 horas.

Figura 4: gato de 8 anos de idade, macho, castrado, 40 dias após início do tratamento com trilostano **A)** pelagem repilando e mais pigmentada; **B)** pápulas e pústulas eritematosas, alopecia do mento **C)** observar repilamento; **D)** melhora da atrofia dérmica

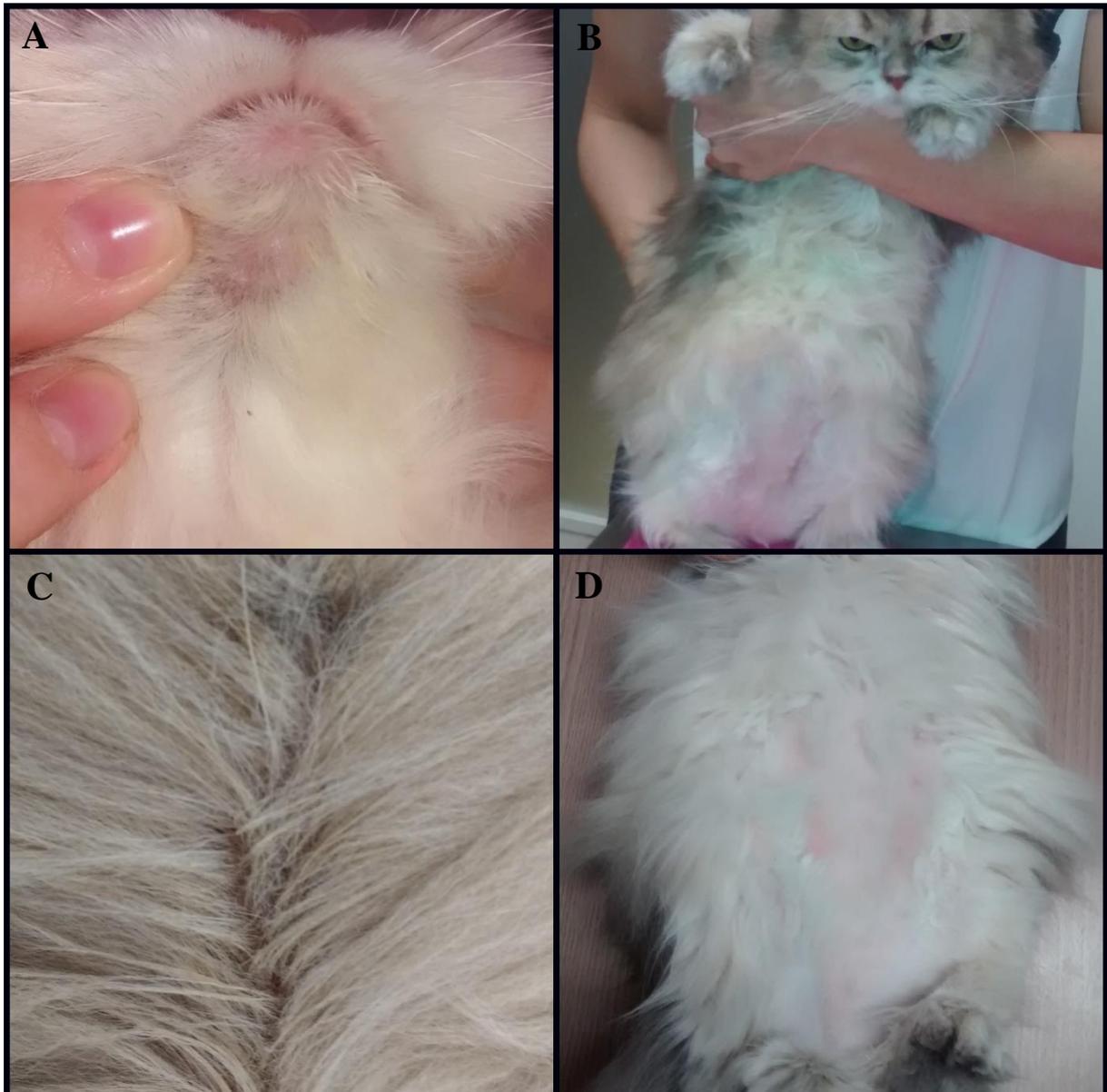


Fonte: o próprio autor

Os dados dos exames realizados após 120 dias do início do trilostano estão apresentados na (**Tabela 1**), contudo, devido ao baixo valor de frutossamina, a estabilização clínica e normoglicemia (glicemias em médias de 110 mg/dL), reduziu-se a dose da glargina para 1,0 U a cada 24 horas (0,27 U/Kg).

Após 150 dias do início do tratamento com trilostano, a frutossamina estava normal (**Tabela 1**) porém com algumas flutuações de hiperglicemia (254 mg/dl) então manteve-se a dose de 1,0 U de insulina glardina a cada 24 horas.

Figura 5: gato de 8 anos de idade, macho, castrado, 100 dias após início do tratamento com trilostano **A)** remissão das lesões de pápulas e pústulas; **B e D)** repilamento **C)** untuosidade causada pela hiperplasia das glândulas supracaudais



Fonte: o próprio autor

Após 200 dias do início do tratamento com o trilostano na dose de 10 mg a cada 12 horas, o paciente permanecia bem ativo, ausência PU, PD e PF. Foi relatado manutenção do comportamento de monta e maior atividade noturna já que estava miando

pela casa. Havia ausência de prurido, pelagem estava farta e havia melhora da atrofia dérmica (**Figura 6**).

Os exames de sangue gerais estavam todos normais nesse momento (**Tabela 1**). Foi cessada terapêutica com SAME. A frutossamina estava reduzida e constatou-se ausência de glicosúria, então, após curva glicêmica (**Figura 3**), reduziu-se a dose da insulina com segurança para 0,5 U a cada 24 horas (0,135U/Kg). O cortisol pós ACTH e seis horas após o trilostano foi de 49,7 ng/ml. Então a dose do trilostano foi aumentada para 11 mg a cada 12 horas. A relação sódio: potássio (33:1) permaneceu normal.

Após 214 dias, do tratamento com o trilostano foi realizada nova curva glicêmica (**Figura 3**) que manteve valores constantes. Frutossamina apresentou-se baixa e ausência de glicosúria (**Tabela 1**). Foi retirada a insulina e a remissão foi confirmada com ausência de PU/PD e euglicemias no decorrer das próximas semanas. Portanto a remissão diabética foi alcançada 14 meses após o diagnóstico inicial de Diabetes e sete meses após o diagnóstico e tratamento do HAC com trilostano (**Tabela 2**).

Durante os meses posteriores, a tutora foi orientada a continuar observando sinais conhecidos de descontrole glicêmico, aferições pontuais de glicemia e manutenção da dieta terapêutica para felinos diabéticos com quantidade controlada a fim de evitar obesidade. Cerca de 30 e 60 dias após a remissão da diabetes, a frutossamina se manteve normal (**Tabela 1**) e as glicemias pontuais domiciliar controladas.

Cerca de seis meses após a remissão, 394 dias do início do tratamento com trilostano, a tutora relatou aumento de agressividade, miados noturnos e exacerbação do comportamento de monta (libido aumentado). A mesma reportou apetite normal, ausência de PU e PD. A PAS estava 130 mmHg. Foi observada ausência de alterações cutâneas de HAC e houve redução dos sinais de hiperplasia das glândulas supracaudais (**Figura 7**). Glicemia 122 mg/dl (quatro horas de jejum) e a frutossamina normal. A relação sódio: potássio se manteve normal (36:1). O cortisol pós ACTH e seis horas após trilostano foi de 49,7 ng/ml, portanto, a dose da medicação foi aumentada para 13 mg a cada 12 horas.

Figura 6: gato de 8 anos de idade, macho, castrado, 100 dias após início do tratamento com trilostano **A)** melhora da atrofia dérmica, paciente com tosa higiênica; **B)** pelagem farta; **C)** mento repilado com ausência de lesões



Fonte: o próprio autor

Após 574 dias do início do tratamento com trilostano a paciente apresentou ótimo controle do HAC, manteve-se em remissão diabética, mantendo-se com a PAS normal (140 mmHg) e ótima qualidade da pelagem (**Figura 8**). Bioquímica sanguínea normal (**Tabela 1**), porém, houve aumento da RP: CU. A relação sódio: potássio normal (33:1), hemograma normal. Glicemia em média de 140 mg/dl. Cortisol pós ACTH e 6 horas após trilostano foi de 35,7 ng/ml, a dose do trilostano foi mantida em 13 mg a cada

12 horas. A (**Tabela 3**) mostra o controle do cortisol e ajustes de dose do trilostano no decorrer de todo o caso.

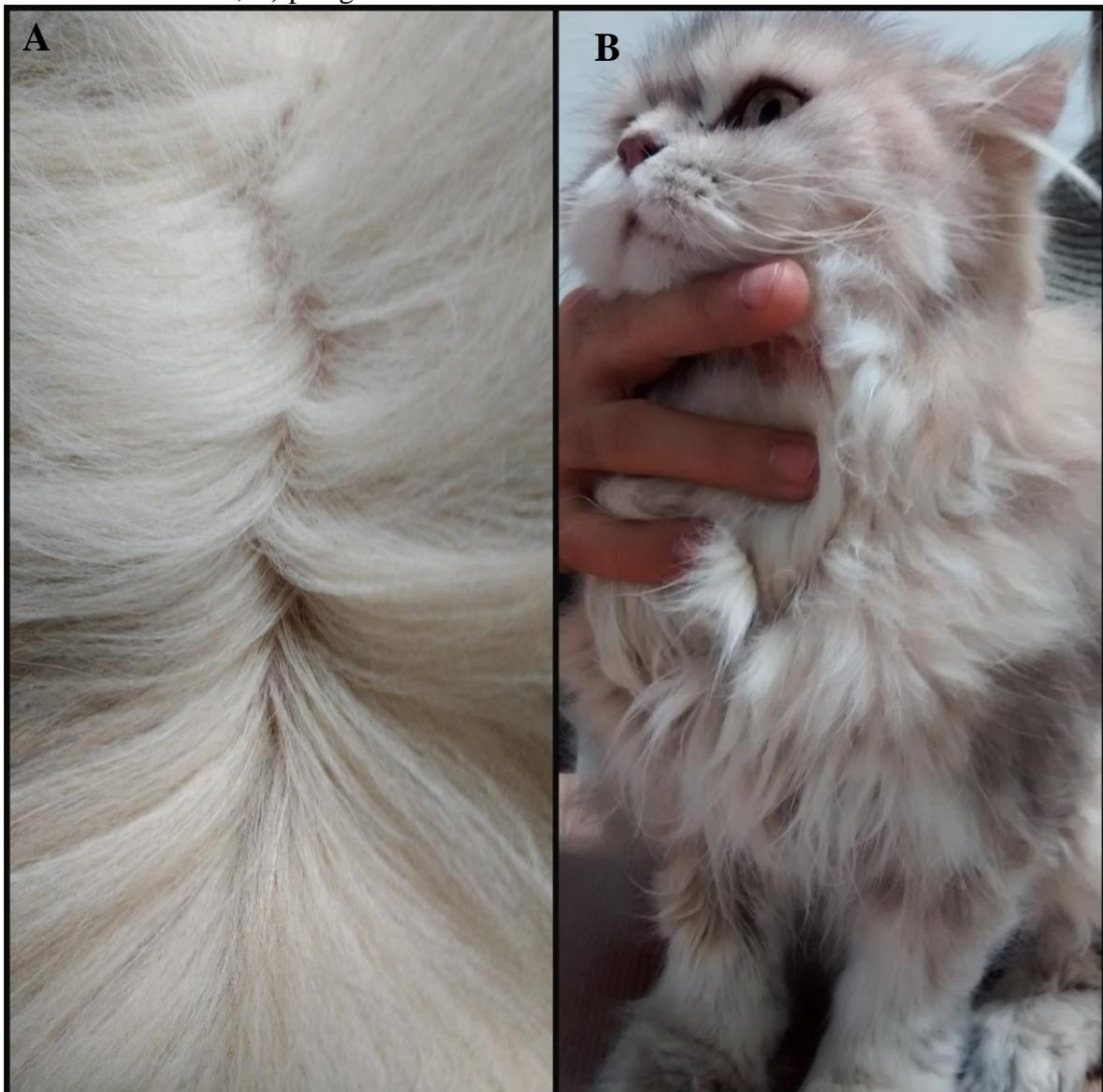
Tabela 2 - Cronologia de redução de dose de insulina glargina do paciente antes e durante o tratamento com trilostano até a remissão diabética

Trilostano	Dose de Insulina Glargina
Antes do tratamento com Trilostano	1,3 U/Kg BID de Insulina Glargina
10 dias com Trilostano 10 mg SID	Redução para 1 U/Kg BID de Insulina Glargina
14 dias com Trilostano ajuste para 10 mg BID	
30 dias do início da terapia com Trilostano	Redução para 0,6 U/Kg BID de Insulina Glargina
100 dias do início da terapia com Trilostano	Redução para 0,27 U/Kg BID de Insulina Glargina
120 dias do início da terapia com Trilostano	Redução para 0,27 U/Kg SID de Insulina Glargina
200 dias do início da terapia com Trilostano Ajuste de dose do Trilostano para 11 mg BID	Redução para 0,135 U/Kg SID de Insulina Glargina
214 dias do início do Trilostano	Remissão Diabética

Fonte: o próprio autor

Após 574 dias do início do tratamento com trilostano a paciente apresentou ótimo controle do HAC, manteve-se em remissão diabética, mantendo-se com a PAS normal (140 mmHg) e ótima qualidade da pelagem (**Figura 8**). Bioquímica sanguínea normal (**Tabela 1**), porém, houve aumento da RP: CU. A relação sódio: potássio normal (33:1), hemograma normal. Glicemia em média de 140 mg/dl. Cortisol pós ACTH e 6 horas após trilostano foi de 35,7 ng/ml, a dose do trilostano foi mantida em 13 mg a cada 12 horas. A (**Tabela 3**) mostra o controle do cortisol e ajustes de dose do trilostano no decorrer de todo o caso.

Figura 7: gato de 8 anos de idade, macho, castrado, 394 dias após início do tratamento com trilostano **A)** melhora da seborreia provocada pela hiperplasia da glândula da cauda; **B)** pelagem densa

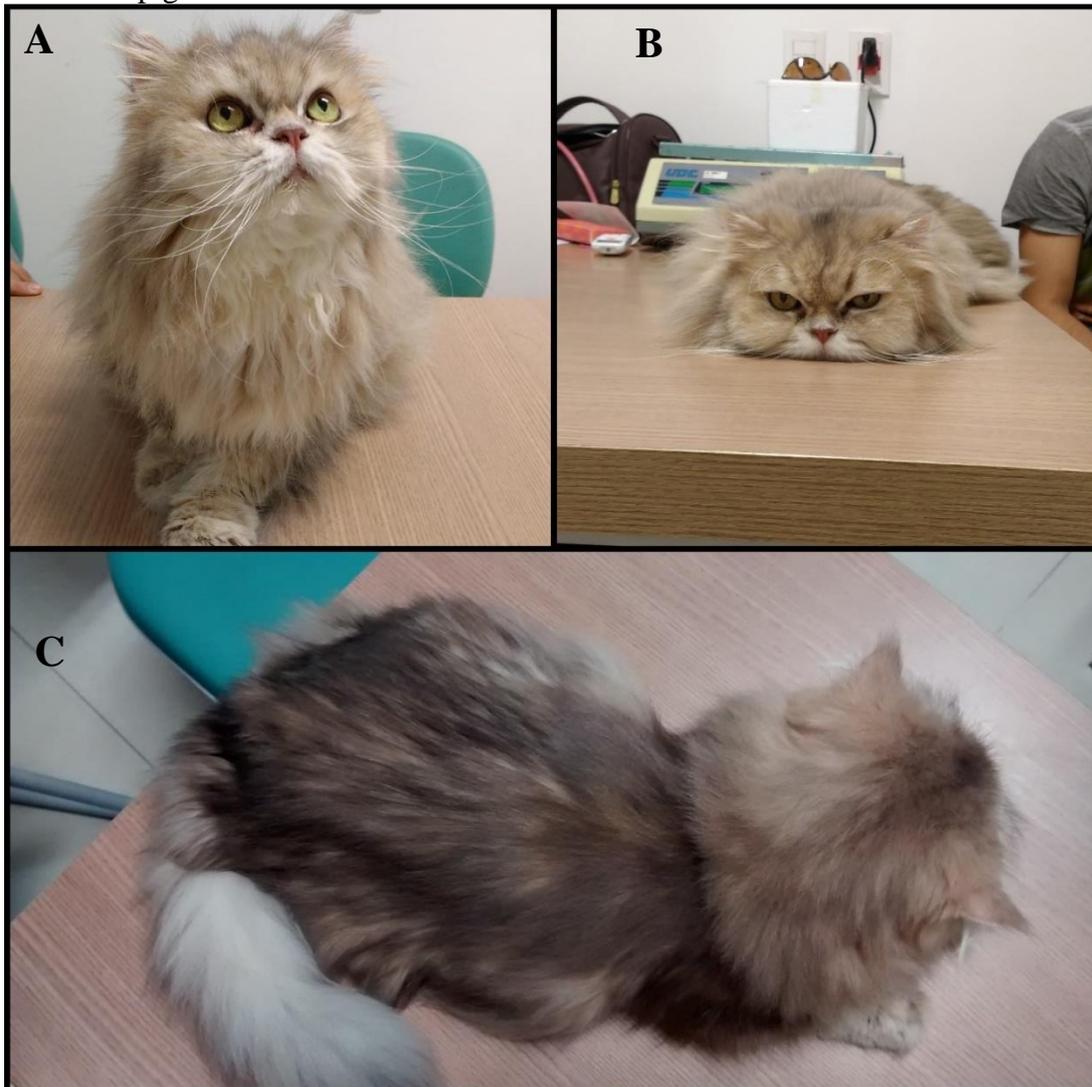


Fonte: o próprio autor

A única queixa dos tutores era quanto a virilização. Devido ao aumento da RP:CU foi solicitado novo US que demonstrou leve redução nas dimensões das adrenais (adrenal direita: 1,36 X 0,8 cm e adrenal esquerda: 1,41 X 0,88 cm) em relação ao ultrassom diagnóstico que era de (adrenal direita: 2,12 X 0,86 cm e adrenal esquerda: 2,13 X 0,92 cm). Rins apresentam forma e arquitetura interna preservadas, relação cortico-medular aumentada e junção cortiço-medular bem definida, parênquima cortical hiperecogênico e

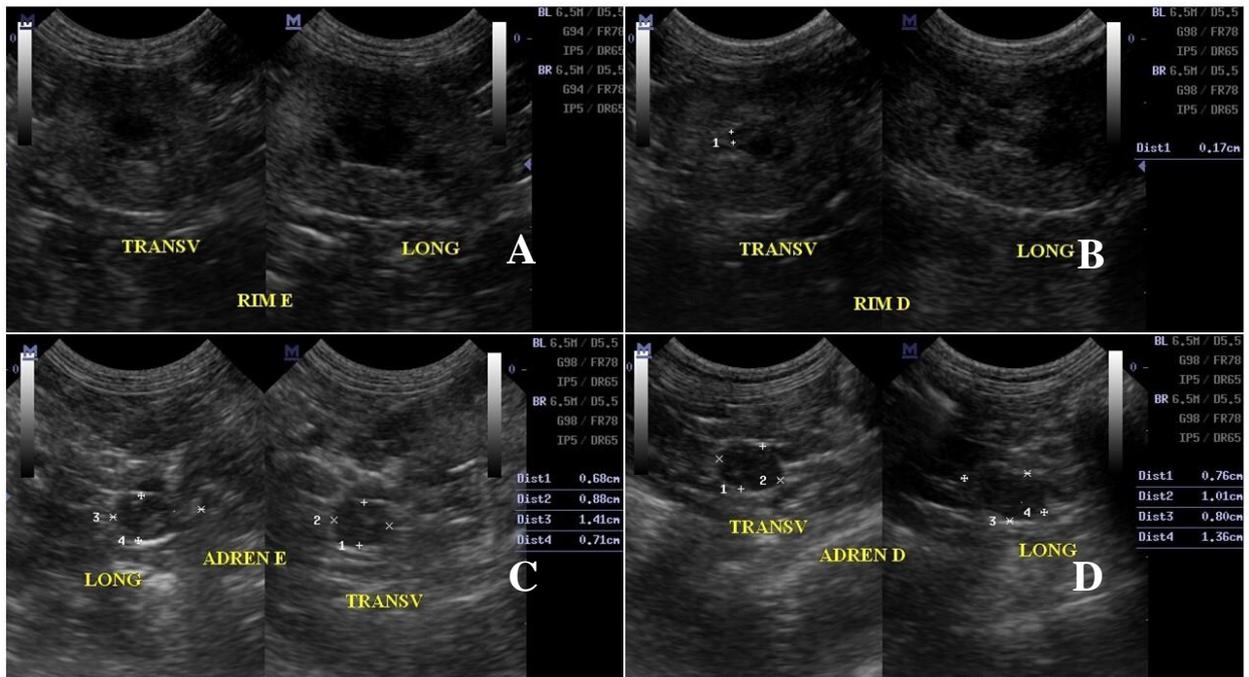
medular normocogênica (nefrite intersticial crônica) (**Figura 9**). Foi associada a terapêutica Benazepril 0,5 mg/Kg (terapia renoprotetora).

Figura 8: gato de 8 anos de idade, macho, castrado, 574 dias após início do tratamento com trilostano **A e B**) pelagem densa; **C**) observar pelagem dorsal bem pigmentada



Fonte: o próprio autor

Figura 9: Ultrassonografia Abdominal do felino do caso descrito mostrando **A e B)** rins com aumento da junção corticomedular; **C e D)** adrenomegalia bilateral



Fonte: Thomaz Marks (2016)

O caso relatado mostrou que é possível o excelente controle dos sinais clínicos da Síndrome de Cushing através do controle da hipercortisolemia com o trilostano. Associado aos ajustes da insulina glargina conforme acompanhamento clínico e glicêmico, a remissão diabética foi alcançada e houve o restabelecimento da qualidade de vida do paciente e dos tutores.

Tabela 3 - Controle do Cortisol no período de 574 dias com trilostano. Teste sempre 6 horas pós trilostano

Cronologia	Cortisol Pós ACTH (ng/dL)	Dose de Trilostano
14 dias após início do uso de Trilostano 10 mg/Kg SID	49,6 ng/dL	Ajuste para 10 mg BID*
40 dias do início da terapêutica (26 dias após último ajuste)	53,1 ng/dL	Manutenção da dose de 10 mg/Kg BID**
100 dias do início da terapêutica (60 dias após último teste)	42,2 ng/dL	Manutenção da dose de 10 mg/Kg BID [#]
200 dias do início da terapêutica (60 dias após último teste)	49,7 ng/dL	Ajuste para 11 mg BID ^{##}
394 dias do início da terapêutica (194 dias após último teste)	49,7 ng/dL	Ajuste para 13 mg BID [†]
574 dias do início da terapêutica (180 dias após último teste)	35,7 ng/dL	Manutenção da dose de 13 mg/Kg BID ^{††}

Fonte: o próprio autor

* Reduziram sinais de PU, PD e PF. Detectada HAS

** Ausência de PU, PD e PF. Estresse, prurido provocado por *Demodex cati*

[#] Ausência de PU, PD e PF. Sinais de Virilização

^{##} Ausência de sinais de PU, PD e PF. Exacerbação da virilização. Aumento de dose para acelerar a remissão

[†] Ausência de sinais clínicos, sem alteração do Cortisol optou-se por ajuste

^{††} Paciente bem estabilizado e com Cortisol em ótima faixa alvo

DISCUSSÃO

O paciente do caso relatado apresentou necessidade de dose de insulina glargina de 1,3 U/Kg a cada 12 horas. Segundo Croos et al. (2012), qualquer gato com DM que requer mais de 1,0 U/Kg a cada 12 horas para controlar a glicemia deve ser avaliado para comorbidades e entre as causas para resistência insulínica deve-se investigar o HAC. É possível que a resistência insulínica, tivesse sido mais grave caso o diagnóstico e tratamento do HAC fossem realizados posteriormente ou não fossem realizados.

Todos os sinais clínicos relatados por Croos et al. (2012) como sendo os mais comuns dos gatos com HAC e DM secundária, tais como poliúria e polidipsia, polifagia, perda de peso e/ou letargia foram observados nesse paciente. Segundo Peterson (2012) a fraqueza muscular causada pelo HAC pode ser observada pelos tutores como falta de habilidade para correr, saltar ou subir escadas, também observada no presente relato.

A maior compilação de casos retrospectivos de HAC felino primário foi realizado por Valentin et al. (2014) e dos 30 casos, 100% apresentavam lesões dermatológicas. O paciente do presente estudo apresentava atrofia dérmica, alopecia simétrica bilateral e acne com foliculite secundária ao *Demodex cati* em decorrência da imunossupressão promovida pelo cortisol. Segundo Croos et al. (2014) a diminuição da proliferação de queratinócitos, fibroblastos e colágeno provocados pelo hipercortisolismo resulta em pele atrófica, além da diminuição do ácido hialurônico e elastina, podendo ocorrer infecções de pele.

Segundo Bizikova (2014), a demodicidose causada por *Demodex cati* é uma doença de pele rara muitas vezes associada a imunossupressão generalizada. A ocorrência da demodicidose felina é de cerca de 4 para 10.000 gatos. Segundo Löwenstrein et al. (2005), as doenças sistêmicas mais associadas a demodicidose por *D. cati* são DM, FIV, FeLV, HAC, lupus eritematoso sistêmico e carcinoma de células escamosas *in situ*.

Segundo Moriello et al. (2013) foram encontradas três formas distintas de *Demodex* em um paciente felino com HAC, sem queixa de prurido. Segundo Beale (2012) o prurido pode ou não estar presente na demodicidose felina. Os sinais clínicos da demodicidose causada por *Demodex cati* podem ser variáveis e incluem alopecia, comedões, distúrbios de queratinização, pápulas, crostas, dermatite miliar, erosões e

ulcerações. O diagnóstico é baseado no histórico, exame físico e demonstração do ácaro em raspados de pele por microscopia. Os ácaros residem dentro do folículo piloso e o raspado deve ser profundo. A dose de ivermectina oral de 0,2 a 0,3 mg/Kg a cada 24 ou 48 horas tem sido eficaz, embora são relatos de falhas no tratamento. A dose de ivermectina preconizada pela literatura foi eficaz para o tratamento do paciente.

Brown et al. (2011) publicaram o primeiro caso de hipertensão sistêmica grave resultante de HPD em um gato que apresentou cegueira súbita. A pressão arterial sistólica (PAS) mensurada pelo método Doppler normal é de 118 a 150 mmHg. São causas de hipertensão arterial sistêmica em gatos a doença renal crônica (DRC), hipertireoidismo, diabetes mellitus, hiperaldosteronismo primário e feocromocitoma. Segundo Valentin et al. (2014) apenas 18% dos gatos com HAC se apresentaram hipertensos em um estudo.

O felino do presente caso apresentou PAS de 200 mmHg na segunda avaliação quando se apresentava mais estável da DM e após 14 dias de tratamento para o HAC. O paciente não apresentou lesão em órgãos alvo, ausência de azotemia e RP: CU normal além de ter apresentado excelente resposta a terapêutica com amlodipina, mantendo a PAS estável até o momento desse relato e descartou-se as outras causas de HAS em gatos, e atribuiu-se, portanto, naquele momento ao HAC.

A hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperfosfatemia potencialmente ocorreram devido ao estado de DM mal controlada e não ao HAC, conforme já descrito por Peterson (2012); Guun-Moore e Simpson (2013) e Niessen et al. (2013). A densidade urinária foi de 1020, apesar da intensa glicosúria. Segundo Peterson (2012); Niessen et al. (2013); Croos et al. (2012) os túbulos renais dos gatos não são tão responsivos ao excesso de glicocorticóides e, portanto, a densidade urinária geralmente é maior que 1020.

A baixa densidade urinária do paciente ao longo do monitoramento acusa uma potencial doença renal crônica (DRC), confirmada posteriormente por exames de imagem e aumento da RP: CU. Segundo o estadiamento da DRC Guidelines da IRIS (2015) e segundo Gregory; Grauer Mahattan (2013) o paciente pode ser classificado como estágio 1 pois era um paciente não azotêmico com perda da capacidade de concentração urinária, alteração de imagem renal e proteinúria leve.

Segundo Valentin et al. (2014), em um estudo realizado com 27 gatos com HPD, a sensibilidade ultrassonográfica para a diferenciação da origem do HAC foi de 93%. Niessen et al. (2013) em um estudo 34 de 41 gatos (83%) foram diagnosticados

corretamente em termos de diferenciação de HPD e HAD. Portanto, o ultrassom parecer ser uma boa ferramenta discriminatória, como representado neste caso, e confirmado pelo teste de supressão por baixa dose de dexametasona o qual demonstrou valores de cortisol oito horas pós-dexametasona acima de 14 ng/mL (consistente com HAC) e um cortisol quatro horas pós-dexametasona menor que 50% do cortisol basal (consistente com HPD).

De acordo com Niessen et al. (2013) a dose inicial do trilostano deve ser de 10 mg/gato pela via oral a cada 24 horas e após 14 dias ser novamente testado e conforme a necessidade aumentar a dose para 10 mg a cada 12 horas ou 20 mg a cada 24 horas com testes subsequentes avaliando a resposta clínica e o cortisol sérico pós ACTH (faixa alvo de 20 a 60 ng/dL). No presente relato, mesmo tendo o valor de cortisol do paciente ficado dentro da faixa alvo em 46,9 ng/mL, a medicação foi ajustada para 10 mg BID com objetivo de promover um melhor controle cortisolêmico e reduzir a resistência insulínica.

Esse relato confirma o que Croos et al. (2012) afirmam em seu estudo que mesmo sete a 14 dias de trilostano pode fazer diferença na clínica do felino, razão pela qual a primeira estimulação é sugerida nesse período, neste período o gato do presente relato apresentou resposta clínica e melhora na sensibilidade à insulina.

O conhecimento sobre a etiologia provável do DM para cada gato é importante na determinação dos objetivos do tratamento, uma vez que os gatos diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2 e em gatos com causas corrigíveis ou reversíveis de outros tipos específicos de diabetes, o tratamento deve ser direcionado primariamente para alcançar a remissão (RAND, 2012).

Os gatos têm frequentemente uma população residual de células beta funcionais no momento do diagnóstico do DM (MELLETT et al., 2013). No presente relato, o tratamento do antagonismo à insulina com trilostano provavelmente esteve associado a uma melhora na função das células betas pancreáticas endógenas permitindo, após meses de terapia, a interrupção do tratamento com insulina.

Segundo Gunn-Moore; Simpson (2013) em um pequeno grupo de gatos com HPD tratados com trilostano houve redução dos sinais clínicos e melhora nos testes endócrinos, embora nenhum paciente tenha alcançado remissão mesmo muitos meses após o tratamento. O protocolo de remissão do felino desse relato baseou-se no controle de longo-prazo do HAC e controle de hiperglicemia, realizando ajustes na dose do

trilostano e insulina até alcançar a remissão, como preconizado por Rand (2013), efetuando-se reduções lentas e graduais de insulina.

O trilostano é uma opção de tratamento bem tolerado para manejo médico em longo prazo de HAC em gatos e, como o cortisol é um potente antagonista da insulina, o sucesso no tratamento melhora o controle glicêmico (KEITH et al., 2013). Conforme o estudo de Valentin et al. (2014), o trilostano é uma opção de tratamento efetiva e segura para HPD, como demonstrado no presente relato, não tendo sido relatados efeitos adversos frente ao emprego do trilostano ou sinais de hipoadrenocorticismismo.

A virilização causada por excesso de secreção e hormônios sexuais androgênicos têm sido relatados em gatos com HAC (SCOTT-MONCRIEFF, 2010). O trilostano causa a supressão na produção de cortisol, devido a inibição da 3-beta-hidroxiesteroide-desidrogenase. Quanto mais o cortisol é suprimido, mais ACTH é secretado pela hipófise, levando com frequência as adrenais a aumentarem de tamanho ao longo do tratamento e, eventualmente, aumentarem a produção de outros esteroides, o que justifica o excesso de libido apresentado pelo paciente orquiectomizado. A virilização foi na opinião dos tutores o único inconveniente do tratamento. Em contra-partida, o efeito de adrenomegalia observado em cães durante o tratamento com trilostano não foi documentado no presente relato.

Boag et al. (2004) relatam um caso de um felino com adrenomegalia bilateral que apresentava excessiva produção de hormônios sexuais e foi tratado com trilostano. Foi observado que as concentrações plasmáticas de estradiol, testosterona, desidroepiandrosterona (DHEA) e 17-hidroxiprogesterona aumentaram após o tratamento. O aumento nos níveis de DHEA é esperado, pois é o hormônio androgênico mais proximal da via de síntese da 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase. Contudo, os autores consideraram mais difíceis de explicar as elevações de 17-hidroxiprogesterona, estradiol e testosterona, a documentados naquele paciente.

Segundo Guun-Moore; Simpson (2013), se os gatos com DM estão mal controlados por mais de seis meses, há redução significativa da probabilidade de remissão, mesmo depois de se alcançar um bom controle glicêmico. O paciente relatado obteve remissão do DM após 14 meses do diagnóstico da DM e sete meses após o diagnóstico e início do tratamento com trilostano.

O HAC felino é uma doença rara, porém possivelmente subdiagnosticada. O clínico deve sempre suspeitar da doença quando houver combinação de anormalidades dermatológicas sugestivas e DM não regulada. O padrão ouro para o diagnóstico do HAC é o teste de supressão por baixa dose de dexametasona e na maioria das vezes esse teste já faz a diferenciação da origem da doença principalmente se associado a imagens de ultrassonografia das adrenais.

A terapêutica com insulina, associado ao bom controle clínico e glicêmico resultou em redução do requisito de insulina endógena o que causou “descanso” das células beta, com recuperação da glicotoxicidade, aumentando a capacidade de recuperação e da capacidade secretora da insulina e a remissão diabética foi alcançada após a causa da resistência insulínica (HAC) ter sido controlado com o trilostano.

O prognóstico da doença é reservado e a doença extremamente debilitante, porém quando a hipercortisolemia é reduzida de forma eficaz a qualidade de vida é reestabelecida aumentando a expectativa de vida e inclusive pode ocorrer a remissão diabética como foi demonstrado nesse caso clínico.

Com o diagnóstico precoce os felinos tendem a responder de forma eficaz ao tratamento com trilostano sendo essa uma opção terapêutica segura como comprovado nesse relato e os tutores não podem escolher a eutanásia por má qualidade de vida do felino.

O caso relatado é inédito na literatura quanto à remissão da DM após tratamento com trilostano. Em um estudo recente de Valetin et al. (2014), a necessidade de insulina diminuiu em cinco gatos HPD tratados clinicamente, sem aparente associação com a medicação utilizada. A diminuição da necessidade de insulina é um indicador do adequado controle do HAC. Nesse estudo, apenas dois gatos apresentaram resolução da DM e ambos foram tratados com terapia de radiação.

3 CONCLUSÕES

O teste de supressão por baixa dose de dexametasona associado a ultrassonografia abdominal e aos sinais clínicos do paciente foram eficazes para o diagnóstico e classificação da origem do hiperadrenocorticismo.

O hiperadrenocorticismo pode ser a causa de diabetes mellitus descompensada e deve-se investigar essa patologia principalmente se houver sinais dermatológicos sugestivos associados.

O trilostano foi efetivo e seguro para controlar os sinais clínicos da Síndrome de Cushing. Reduziu a resistência insulina causada pelo hipercortisolismo, controlando os sinais clínicos da DM, comprovando que um gato pode remissionar a DM se o HAC for bem controlado com o Trilostano, associado a reduções lentas e graduais de dose da insulina glargina.

É possível remissão da DM mal controlado por mais de seis meses após bom controle glicêmico e redução da resistência insulínica provocada pelo HPD.

REFERÊNCIAS

- BEALE, K. Feline Dermatitis: A consideration in the itchy or overgrooming cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. V. 14, p. 209-213, 2012.
- BIZIKOVA, P. Localized demodicosis due to *Demodex cati* on the muzzle of two cats treated with inhalant glucocorticoids. **Veterinary Dermatology**. V. 25, p. 222-225, 2014.
- BOARG, A.K. et al. Trilostane treatment of bilateral adrenal enlargement and excessive sex steroid hormone production in a cat. **Journal of Small Animal Practice**. V. 45, p. 263-266, 2004.
- BROWN, A.L. et.al. Severe hypertension in a cat with pituitary-dependent hyperadrenocism. **Journal of Small Animal Practice**. V. 53, p. 132-135, 2011.
- CHIARAMONTE, D.; GRECO, D.S. Feline Adrenal Disorders. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**. V. 22, p. 26-31, 2007.
- COMBES, A. et.al. Ultrasonographic appearance of adrenal glands in healthy and sick cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, V. 15, n. 6, p. 445-457, 2012.
- COMBES, A. et.al. Ultrasonographical examination of feline adrenal glands: intra- and inter-observer variability. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, V. 16, n. 12, p. 937-942, 2014.
- CROSS, E. et.al. Topical Review. Feline Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism and Insulin Resistance Due to a Plurihormonal Adenoma. **Topics in Companion Animal Medicine**. V. 27, p.8-20, 2012.
- GREGORY F.; GRAUER MANHATTAN, KS. Measurement and interpretation of proteinuria and albuminuria (2013). <<http://www.iris-kidney.com/education/proteinuria.aspx>>. Acesso em: 22 jun.2016.
- GUNN-MOORE. Feline Endocrinopathies. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v. 35, p.171-210, 2005.

GUNN-MOORE, D. et.al. Investigation of unstable Feline Diabetes Mellitus. In: MOONEY, C.T.; PETERSON, M.E. **BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology**. 4 ed. British Small Animal Veterinary Association, 2012, cap. 23, p.243-250.

GUNN-MOORE, D.; SIMPSON, K. Hyperadrenocorticism in cats. In: RAND, J.; BEHREND, E.N.; GUNN-MOORE, D.; CAMPBELL-WARD, M.L. **Clinical Endocrinology of Companions Animals**. 1 ed. USA: Wiley-Blackwell, 2013, cap. 7, p. 71-79.

IRIS Staging of CKD (modified 2015). <<http://www.iris-kidney.com/pdf/staging-of-ckd.pdf>>. Acesso em: 22 jun 2016.

KEITH, A.M.M. et. al. Trilostane Therapy for Treatment of Spontaneous Hyperadrenocorticism in Cats: 15 Cases (2004–2012). **Journal Veterinary Internal Medicine**. V. 27, p. 1471-1477, 2013.

KIMITSUKI, K. et. al. A Case Report of Feline Pituitary Carcinoma with Hypercortisolism. **Journal Veterinary Medicine Science**. V. 76, n.1, p. 133-138, 2014.

LÖWENSTEIN, C. et.al. Short Communication: Feline demodicosis caused by concurrent infestation with *Demodex cati* and an unnamed species of mite. **Veterinary Record**. V. 157, p. 290-292, 2005.

MORIELLO, K.A. et.al. Five observations of a third morphologically distinct feline *Demodex* mite. **Veterinary Dermatology**. V. 24, p. 460-462, 2013.

NIESSEN, S. et.al. Hypersomatotropism, A acromegaly and Hyperadrenocorticism and Feline Diabetes Mellitus. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v. 43, p.319-350, 2013.

PETERSON, M.E. Feline Hyperadrenocorticism. In: MOONEY, C.T.; PETERSON, M.E. **BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology**. 4 ed. British Small Animal Veterinary Association, 2012, cap. 17, p.190-198.

RAND, J. Feline Diabetes Mellitus. In: RAND, J.; BEHREND, E.N.; GUNN-MOORE, D.; CAMPBELL-WARD, M.L. **Clinical Endocrinology of Companions Animals**. 1 ed. USA: Wiley-Blackwell, 2013, cap. 16, p. 169-190.

RAND, J. Feline Diabetes Mellitus. In: MOONEY, C.T.; PETERSON, M.E. **BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology**. 4 ed. British Small Animal Veterinary Association, 2012, cap. 13, p.133-147.

SCOTT-MONCRIEFF, J.A. Insulin Resistance in cats. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**. V. 40, p. 241-257, 2010.

SPARKES, A.H. et.al. ISFM Consensus Guidelines on the Practical Management of Diabetes Mellitus in Cats. **Journal of Feline Medicine e Chirurgia**. V. 17, p. 235-250, 2015.

VALENTIN, S.Y. et.al. Clinical Findings, Diagnostic Test Results, and Treatment Outcome in Cats with Spontaneous Hyperadrenocorticism: 30 Cases. **Journal Veterinary Internal Medicine**. V. 28, p. 481-187, 2014.

VERBUGGHE, A. et.al. Nutritional Modulation of Insulin Resistance in the True Carnivorous Cat: A Review. **Critical Review in Food Science and Nutrition**. V. 52, p. 172-182, 2012.