

DIABETES MELLITUS SECUNDÁRIO AO HIPERCORTISOLISMO EM CÃES

Beatriz França de Souza¹
Camila Ortiz de Camargo²
Luyanne Fonseca Carvalho³
Emilly Ferreira Urbaneto⁴
Leticia Barbosa Vieira da Silva⁵
Victor Spaolonzi⁶

RESUMO: O hipercortisolismo, também comumente chamada de hiperadrenocorticismo (HAC), é uma doença endócrina causada pelo excesso de glicocorticoides, podendo ser hipofisário, adrenal ou iatrogênico. Afeta principalmente cães adultos, com sinais como polidipsia, poliúria, polifagia, fraqueza muscular e alterações cutâneas, além de impacto comportamental. O excesso de cortisol interfere na utilização da glicose, induz resistência insulínica e aumenta a produção hepática de glicose, favorecendo o desenvolvimento de diabetes mellitus (DM) secundário. O DM caracteriza-se por hiperglicemia persistente e glicosúria, decorrente de deficiência de insulina ou resistência à sua ação, sendo mais frequente em fêmeas e algumas raças predispostas. A associação entre HAC e DM complica o manejo clínico, exigindo tratamento integrado da doença primária, terapias farmacológicas, cirúrgicas e suporte nutricional. Compreender a fisiopatologia, sinais clínicos, exames diagnósticos e estratégias terapêuticas é fundamental para otimizar o controle glicêmico, minimizar complicações e melhorar a qualidade de vida de cães com essas comorbidades.

3093

Palavras-chave: Hipercortisolismo. Síndrome de Cushing. Diabetes mellitus secundário. Endocrinopatia canina. Resistência à insulina. Manejo clínico veterinário. Fisiopatologia. Terapêutica veterinária.

1 INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos, a Medicina Veterinária vem avançando cada vez mais, inclusive a especialidade de endocrinologia. Esse desenvolvimento nas pesquisas ocorre devido à necessidade dos profissionais da área em entender cada patologia, diagnosticar e tratar os animais com as terapias mais atuais do mercado. Entre os estudos mais comuns, o diabetes mellitus secundário ao hipercortisolismo, também denominado de hiperadrenocorticismo (HAC), vem sendo cada vez mais debatido, visto que ambas as endocrinopatias podem ocasionar em sérias consequências para a saúde do paciente se não diagnosticadas e controladas precocemente.

¹Graduanda de Medicina Veterinária, Faculdade das Américas.

²Graduanda de Medicina Veterinária, Faculdade das Américas.

³Graduanda de Medicina Veterinária, Faculdade das Américas.

⁴Graduanda de Medicina Veterinária, Faculdade das Américas.

⁵Graduanda de Medicina Veterinária, Faculdade das Américas.

⁶Graduando de Medicina Veterinária, Faculdade das Américas.

O HAC ou síndrome de Cushing, é uma alteração multissistêmica provocada pelo excesso de glicocorticoides. A doença de Cushing refere-se a um HAC causado por adenoma pituitário (FOSSUM, 2018). Esta síndrome endócrina pode ser de origem adrenal ou hipofisária. O HAC é encontrado primariamente em cães; ele é raro em gatos. O HAC iatrogênico é o tipo mais comum (FOSSUM, 2018). Essa condição pode ocorrer de forma primária, devido a um tumor adrenal, ou secundária, originada de um adenoma hipofisário que estimula as glândulas adrenais a produzirem cortisol excessivamente.

O Diabetes mellitus é uma síndrome definida como “estado de hiperglicemia crônica ligada à deficiência de insulina ou a um excesso de fatores que se opõem à sua ação”. O diabetes pode resultar da deficiência de secreção de insulina pelas células beta pancreáticas ou da deficiência da atividade da insulina, ou de ambas as anomalias associadas. (MORAILLON, Robert; *et al.*, 2013). Quando associado ao HAC, a situação se agrava, uma vez que o excesso de cortisol interfere diretamente na utilização da glicose pelas células, além de aumentar a produção hepática de glicose, o que culmina na resistência à insulina citada anteriormente. Assim, o HAC favorece o desenvolvimento do diabetes mellitus, dificultando o diagnóstico e o tratamento.

A associação entre diabetes mellitus e hipercortisolismo em cães torna o manejo do paciente complexo, pois os tratamentos para cada uma das condições podem, por muitas vezes, ser conflitantes. 3094

A importância do estudo é essencial não só pela complexidade do diagnóstico, mas também para encontrar um tratamento que minimize as complicações a longo prazo. A prevalência dessas doenças tem se tornado cada vez maior, exigindo mais pesquisas que abordem o manejo clínico e terapêutico dessas condições. Além disso, a compreensão aprofundada dos mecanismos fisiopatológicos que relacionam o excesso de cortisol ao desenvolvimento do diabetes mellitus pode levar a novas percepções sobre o manejo das duas doenças, melhorando o prognóstico e a qualidade de vida dos animais afetados.

2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho consiste em, por meio de revisão bibliográfica acadêmica e artigos científicos, pormenorizar e entender como a diabetes mellitus pode se manifestar em pacientes caninos com hiper.

Em justificativa a esse estudo, se fez necessário compreender quais sinais clínicos podem ser observados quando há simultaneidade dessas endocrinopatias e seus impactos na saúde do animal diagnosticado com essas disfunções.

Busca-se, também, reunir e analisar por meio de estudos recentes, os desafios no diagnóstico diferencial e as abordagens terapêuticas mais adequadas, assim como estratégias de manejo para cães com essa comorbidade, garantindo assim uma maior qualidade de vida ao paciente. Visando, por fim, auxílio para a prática de clínica veterinária e contribuição para o aprimoramento do cuidado e prognóstico dos animais possuidores dessa comorbidade.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Por meio da análise de material advindos de artigos científicos, relatos de casos, revista acadêmicas, pesquisas e livros já publicados online e impressos, o presente estudo foi elaborado no modelo de revisão bibliográfica com a finalidade de abordar a fisiopatogenia do hipercortisolismo e correlacionar a diabetes mellitus como uma doença predisposta em cães que sofrem de hipercortisolismo. O seguinte estudo também irá listar quais os sinais clínicos de ambas as endocrinopatias, os exames complementares para diagnosticá-las e os tratamentos delas.

3095

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O hipercortisolismo (também conhecido como hiperadrenocorticismo) é uma endocrinopatia muito frequente em cães, causada pela elevada concentração sérica de glicocorticoides. Essa patologia acomete principalmente cães acima dos 7 anos de idade.

Qualquer raça está passível a desenvolver o hipercortisolismo, mas segundo Moreira *et al.*, entre as raças mais predispostas, estão Dachshund, Poodle, Pastor Alemão, Labrador Retriever, Boxer e Beagle.

Conforme Reusch e Feldman (1991), cães de raças pequenas são mais predispostos ao hipercortisolismo ACTH-dependente, enquanto cães de raças de grande porte, tem mais predisposição ao hipercortisolismo ACTH-independente, visto que tumores nas adrenais são mais frequentes em cães com mais de 20kg.

Jericó *et al.*, (2007 e 2009), afirma que cães da raça Poodle são os mais acometidos. Por meio de uma pesquisa realizada entre 2007 e 2009, pode-se constatar que 60,5% dos animais submetidos ao estudo eram Poodle e 58,3% dos cães apresentavam hipercortisolismo.

Essa endocrinopatia pode ser classificada em ACTH-dependente, ACTH-independente ou iatrogênica. Estudos mais recentes também sugerem outra forma de hipercortisolismo, com elevada concentração e secreção de ACTH na ausência de tumor na região hipofisária, denominada hipercortisolismo por ACTH ectópico.

O hipercortisolismo ACTH-dependente, também chamado de hipercortisolismo pituitário-dependente, tem origem hipofisária, pois ocorre em razão ao aumento de secreção de ACTH, frequentemente associado a uma neoplasia ou hiperplasia hipofisária.

Segundo Sanders, Galac e Meij (2021), o microadenoma corticotrófico (< 10mm) é o tumor de maior incidência na hipófise. Porém, apesar dos microadenomas serem os tumores de maior ocorrência, os macroadenomas também podem ocorrer, como indica o estudo realizado por Duesberg *et al.*, o qual foi constatado que 10 a 15% dos cães possuíam macroadenomas (tumores > 10mm de diâmetro).

Existem hipóteses diferentes para o aparecimento de neoplasias hipofisárias. Segundo Feldman (2015), a primeira hipótese que analisa o aparecimento de neoplasias hipofisárias propõe que a secreção em excesso de CRH (Hormônio liberador de corticotrofina), hormônio que ao ser liberado pelo hipotálamo estimula a produção de ACTH, pode ocasionar uma mutação na célula e a consequente formação do tumor. Já a segunda hipótese sugere a formação do tumor decorrente de uma mutação somática de um único corticotrófico.

3096

Tanto Rubin; Carr (2006) quanto Mooney; Peterson (2015), afirmam que esses tumores podem crescer, comprimir a hipófise e chegar até o hipotálamo e tálamo, tendo a capacidade de causar alterações neurológicas, como ataxia, convulsões e tetraplegia, porém essas alterações não são comuns de acontecer pois esses tumores têm crescimento lento.

A secreção ectópica de ACTH é uma forma rara de hipercortisolismo, que há anos foi relatada apenas como um caso suspeito por Galac *et al.* (2005). Contudo, em 2022, Soler Arias *et al.* (2014) relatou e comprovou um caso de hipercortisolismo ectópico de ACTH após realizar um exame *post mortem* em um cão que possuía hiperplasia adrenocortical em ambas as adrenais. Nessa forma de hipercortisolismo, a secreção de ACTH dá-se em um local que não seja a hipófise, provavelmente devido a um tumor neuroendócrino maligno, como define a Sociedade Europeia de Endocrinologia (ESVE, 2021).

Além da discussão a respeito da secreção ectópica de ACTH, também há outras discussões sobre a secreção em excesso de ACTH na inexistência de um tumor na hipófise, sendo uma das hipóteses uma falha primária da resposta de feedback negativo por cortisol.

Porém, ainda é uma hipótese que precisa de muitas pesquisas, pois não há comprovação científica ou relato de caso.

Quanto ao hiperadrenocorticismismo adrenal-dependente, também denominado de hipercortisolismo ACTH- independente advém de uma hiperplasia ou neoplasia, geralmente em uma das glândulas adrenais, que levam a uma secreção acentuada de cortisol. As neoplasias que acometem a (s) glândula (s) adrenais são os carcinomas ou adenomas, sendo que a porcentagem de ocorrência igual para ambas as neoplasias.

Como dito acima, comumente a neoplasia ocorre unilateralmente, no entanto, mesmo que menos comum, pode haver aparecimento de tumores em ambas as glândulas adrenais e segundo Feldman *et al.* (2015), essas neoplasias podem ter origem histopatológica diferentes, ou seja, uma glândula ser acometida por carcinoma e do lado contralateral adenocarcinoma e ambas com desenvolvimentos autônomos.

Já o hipercortisolismo iatrogênico ou exógeno é causado pela administração em excesso de glicocorticoides. Fármacos compostos por glicocorticoides são utilizados para controle alérgico, processos inflamatórios e até neoplásicos, mas seu uso abusivo, tanto por via oral, quanto por via tópica, pode levar ao hipercortisolismo.

Os tratamentos para hipercortisolismo atualmente estão cada vez mais inovadores e modernos. Há anos, quando começou-se a estudar o hipercortisolismo era tratado com o mitotano, um medicamento quimioterápico, que age diretamente nas adrenais. Contudo, com o passar dos anos e as diversas pesquisas realizadas, outros tratamentos estão sendo indicados para tratar essa endocrinologia, como o tratamento com trilostano, a adrenalectomia, a hipófisectomia e a radioterapia. 3097

A terapêutica para hipercortisolismo visam normalizar o nível de cortisol do organismo, nos casos de cirurgia retirar a fonte causadora do excesso de cortisol ou ACTH e consequentemente controlar os sinais clínicos, diminuir as chances de complicações da doença, assim aumentando a qualidade e a expectativa de vida do paciente.

O trilostano é o medicamento de primeira escolha quando se trata de tratamento clínico para o hipercortisolismo hipófise- dependente, pois segundo Oliveira e Romão, (2021), esse medicamento é seguro e apresenta menos efeitos colaterais que o mitotano..

De acordo com o Reine (2007), o mitotano pode causar necrose ou atrofia do córtex da adrenal, com maior impacto na zona reticular, que é a porção da glândula que secreta o cortisol, além de interferir com a biossíntese de esteroides, mecanismo que ainda não é bem explicado.

Além do mitotano e do trilostano, existem estudos com um fármaco chamado selegilina, medicamento que reduz a secreção de ACTH, porém a terapia com esse fármaco demonstrou baixa eficácia no tratamento para pacientes com hipercortisolismo, tendo 80% dos pacientes não respondendo ao tratamento.

Apesar de apresentar baixa eficácia como monoterapia, em um estudo recente, realizados por De Carvalho *et al.* (2022), a selegilina foi associada ao Trilostano em quinze cães com hipercortisolismo pituitário- dependente, demonstrando ser uma terapia segura e eficaz, com baixos efeitos colaterais e que diminui os níveis de cortisol e de ACTH.

O autor Borin- Crivellenti (2022) recomenda que tal medicamento não pode ser administrado em pacientes com DM (diabetes mellitus), pancreatite, IRA (insuficiência renal aguda) e doença renal, porém de acordo com estudos realizados por Miceli *et al.* (2017), não pode se afirmar ainda que o fármaco induz ou cause mais alterações em pacientes com DM, já que o hipercortisolismo é um fator predisponente para desenvolvimento de diabetes mellitus.

Dentre os tratamentos cirúrgicos estão a adrenalectomia, tratamento o qual se retira a adrenal acometida pela neoplasia. Em alguns casos a intervenção cirúrgica também pode ser realizada por videoscopia, técnica menos invasiva.

De acordo com Balsa e Culp (2019), essa técnica menos invasiva é indicada somente para casos de tumores pequenos a moderados. E Borin- Crivellenti, (2015) complementa que a videoscopia só pode ser o tratamento de escolha se não houver metástase, invasão de vasos sanguíneos, ou exista risco iminente de tromboembolismo. 3098

Através de análises observou-se que a radioterapia é uma ótima opção de tratamento no hipercortisolismo ACTH-dependente, pois reduz o tamanho da hipófise e a ação da massa, no entanto o trilostano ainda deve ser administrado, porque os níveis de ACTH e cortisol não reduzem após a seção de radioterapia e consequentemente os sinais clínicos não cessariam e os pacientes ainda estariam suscetíveis à outras comorbidades.

O hipercortisolismo em cães é uma doença que vai muito além dos sinais clínicos observáveis. O impacto é profundo tanto no organismo do animal quanto em sua qualidade de vida. Cães acometidos geralmente apresentam uma mudança comportamental significativa, tornando-se mais apáticos, menos ativos e frequentemente incomodados por infecções recorrentes.

O excesso de ingestão de água (polidipsia) e o aumento na frequência urinária (poliúria) são sinais clínicos comuns em cães com hipercortisolismo descontrolado. Além disso, nota-se

que o apetite excessivo (polifagia), em alguns casos a perda de pelos e a fraqueza muscular fazem com que o animal pareça ter idade mais avançada do que realmente tem.

Essas percepções são frequentemente observadas e relatadas por tutores no atendimento clínico. Feldman e Nelson (2004) descrevem os sinais clínicos clássicos como poliúria, polidipsia, polifagia, distensão abdominal, fraqueza muscular, alopecia simétrica bilateral e letargia. Behrend *et al.* (2013) afirmam que a imunossupressão provocada pelo excesso de glicocorticoides favorece infecções de pele e urinárias.

O hipercortisolismo frequentemente está associado a alterações hepáticas, cutâneas e até neurológicas em casos mais graves, o que reforça a complexidade do quadro clínico.

A calcinosis cutis, citada por Nemec e Reusch (2008), é um exemplo de como os efeitos dermatológicos podem se intensificar com o tempo. Feldman *et al.* (2015) descrevem hepatomegalia e elevação de enzimas hepáticas como consequências frequentes, além de mencionarem alterações neurológicas em casos de tumores hipofisários expansivos.

Já Ristic e Dodman (2009) alertam para a ocorrência de hipertensão arterial e risco de eventos tromboembólicos, consequências graves que, embora menos comuns, confirmam a gravidade da doença quando não tratada adequadamente.

Por fim, Peterson (2013) relaciona o hipercortisolismo ao desenvolvimento de diabetes mellitus, especialmente em cães idosos, o que torna o quadro ainda mais desafiador. 3099

O Diabetes Mellitus (DM) é definido como um distúrbio metabólico de origem endócrina marcado por hiperglicemia persistente, ou seja, um aumento anormal dos níveis de glicose no sangue, resultante de falhas na produção ou na ação da insulina. Estudos apontam que a incidência da DM em cães é de aproximadamente 1 em 100, sendo mais frequente em fêmeas, que representam até 70% dos casos. Essa maior predisposição da fêmea está associada ao ciclo estral (Cathpole, 2005; Pubvet), especialmente à fase de diestro, quando ocorre aumento da progesterona, promovendo elevação dos níveis sanguíneos de glicose. Segundo Feldman *et al.* (2015) o DM é a segunda doença endócrina mais frequentemente diagnosticada em cães, sendo observada particularmente em animais com mais de cinco anos. Além disso, algumas raças apresentam maior suscetibilidade, incluindo Terrier Australiano, Schnauzer, Bichon Frisé, spitz, Fox Terrier e Poodle (ETTINGER; FELDMAN; CÔTÉ, 2017).

O diagnóstico tardio da doença aumenta em 50% a mortalidade (DENVER *et al.*, 2021; FLEEMAN & RAND, 2001).

A classificação do Diabetes Mellitus em Medicina Veterinária pode ser dividida em três tipos, conforme sua etiologia e mecanismos fisiopatológicos envolvidos, sendo o diabetes tipo 1, o diabetes tipo 2 e o diabetes secundário ou de origem genética.

O diabetes tipo 1, ou insulino-deficiente (GILOR *et al.*, 2016) é caracterizado pela destruição das células beta pancreáticas, levando à deficiência absoluta de insulina. Acredita-se que essa variante seja a mais prevalente em cães (SILVA *et al.*, 2017).

O diabetes tipo 2 ou insulino-resistente (Gilor *et al.*, 2016) esse tipo envolve uma combinação de resistência insulínica periférica e disfunção progressiva das células beta, que, inicialmente, conseguem manter níveis de insulina normais ou elevados. Em cães, este tipo é menos frequente, mas está comumente associado a fatores como obesidade e alterações hormonais (OLIVEIRA; PEREIRA, 2018).

Já o diabetes secundário ou genético pode surgir em decorrência de outras condições endócrinas que provocam antagonismo hormonal à insulina, como o HAC, acromegalia e outras patologias que induzem resistência à insulina (CAMPOS *et al.*, 2020). O diabetes deste tipo é significativo para a medicina veterinária, pois o manejo da condição médica subjacente pode afetar o controle glicêmico.

Os níveis fisiológicos de açúcar no sangue do cão são de 60 a 120 mg/dl (IDOWU *et al.*, 2018). No entanto, a hiperglicemia pode ser observada em cães afetados por doenças hormonais, como em casos de hipercortisolismo. Aproximadamente 5% a 20% dos animais com distúrbios endócrinos podem desenvolver diabetes mellitus, especialmente quando o distúrbio adrenal é prolongado ou não controlado adequadamente (SANTA CATARINA, 2020).

A patogênese do DM envolve vários processos que vão desde a destruição imunomediada das células beta do pâncreas até disfunções celulares e/ou hormonais que comprometem a resposta do organismo ao hormônio insulínico (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013). O desenvolvimento do Diabetes Mellitus é influenciado por uma variedade de fatores, incluindo obesidade, hereditariedade, comorbidades endócrinas, gravidez e certos medicamentos diabetogênicos.

Estudos histológicos de pâncreas de cães com DM demonstram redução do número e tamanho das ilhotas pancreáticas, diminuição das células beta, degeneração e vacuolização, sugerindo processos degenerativos multifatoriais (ETTINGER; FELDMAN; CÔTÉ, 2017). Embora os mecanismos iniciais da destruição das células beta ainda não sejam totalmente esclarecidos, doenças secundárias, como pancreatite e hiper, estão associadas ao desenvolvimento da DM. No hiperadrenocorticism, o excesso de cortisol induz

resistência insulínica, promovendo hiperglicemia e favorecendo a ocorrência da DM secundária.

Em fêmeas, todas as cadelas entram na fase luteal após o estro, conhecida como diestro. Durante essa fase, os níveis de progesterona (Pg) permanecem elevados, estimulando a produção do hormônio do crescimento (GH) pelo tecido mamário. Tanto a progesterona quanto o GH atuam como antagonistas da insulina, causando resistência insulínica e dificultando a captação de glicose pelas células do organismo (ETTINGER; FELDMAN; CÔTÉ, 2017).

Segundo estudos realizados por Pöppl e González (2005) cães com DM apresentam manifestações clínicas típicas da hiperglicemia persistente, incluindo poliúria, polidipsia, polifagia, emagrecimento, anorexia, apatia, catarata e, em casos avançados, cegueira.

A deficiência de insulina ou a resistência a este hormônio provoca acúmulo de glicose no organismo, caracterizando a hiperglicemia, que sobrecarrega diversos órgãos. Nos rins, as células dos túbulos renais não conseguem reabsorver toda a glicose filtrada, resultando em sua eliminação pela urina, fenômeno conhecido como glicosúria. A presença elevada de glicose plasmática causa diurese osmótica, levando a poliúria e polidipsia, comprometendo a manutenção adequada da hidratação do animal (GORDON, 1967). A insuficiência de insulina também força o organismo a buscar fontes alternativas de energia, mobilizando lipídios dos adipócitos. O tecido adiposo é catabolizado, liberando ácidos graxos que são oxidados no fígado. Durante essa oxidação, formase acetil-CoA, que, quando em excesso, é convertida em corpos cetônicos, como ácido acetoacético, beta-hidroxibutírico e acetona, frequentemente encontrados em pacientes diabéticos (Mesquita *et al.*, 2022, p. 1).

3101

Pacientes diabéticos podem entrar em um quadro emergencial denominado cetoacidose diabética (CAD). A cetoacidose diabética resulta da formação descontrolada de corpos cetônicos no fígado, acidose metabólica, desidratação grave, choque e possivelmente, óbito (GRECO, 1992).

O acúmulo de cetonas e ácido lático no sangue e a perda de eletrólitos e água na urina resultam em desidratação profunda, hipovolemia acidose metabólica e choque. Cetonúria e diurese osmótica decorrente a glicosúria, além da náusea, anorexia e êmese agravam a desidratação (GRECO, 1992).

A desidratação pode levar ao choque e ambos causam azotemia pré-renal e a redução da taxa de filtração glomerular, favorecendo o acúmulo de cetonas e de grossa

no organismo. Além disso, há a liberação de hormônios do estresse, como o cortisol e a epinefrina, que intensificam a hiperglicemia, perpetuando um ciclo vicioso.

Finalmente, com a desidratação grave há uma hiperviscosidade, tromboembolia, acidose metabólica grave, insuficiência renal e o óbito (GRECO, 1994).

Como explica Greco (1994), um cão em cetoacidose diabética, além dos sinais clínicos já citados, também apresenta azotemia, hipercalemia, cetonúria, hiponatremia e cetonemia.

Segundo Nelson (1992), o tratamento para esses casos visa reidratar o paciente com fluidoterapia, repor eletrólitos como o fósforo e potássio, corrigir a acidose analisando o pH e o bicarbonato sérico e instituir a insulino terapia.

Utiliza-se apenas insulina cristalina regular pela rápida e curta ação para um rápido ajuste. Os protocolos incluem administração intermitente via intramuscular, infusão lenta e contínua intravenosa em baixa dose ou início intra-muscular e subcutâneo intermitente (NELSON, 1998).

O diagnóstico da DM em cães é realizado com base nos sinais clínicos, hiperglicemia persistente superior a 200 mg/dL e glicosúria concomitante, sendo esses dois últimos fundamentais para a confirmação da doença. Em cães, pode ser difícil detectar hiperglicemia isolada quando há baixa glicosúria, tornando a presença de glicose na urina um indicativo importante de DM (ETTINGER; FELDMAN; CÔTÉ, 2017). Além disso, exames complementares, como hemograma, urinálise, avaliação hidroeletrólítica, relação proteína/creatinina, dosagem de corpos cetônicos e função renal com dosagem de ureia e creatinina, são frequentemente solicitados para auxiliar no diagnóstico e na avaliação do estado clínico do paciente.

O tratamento da DM em cães é realizado com a administração de insulina exógena, sendo a dose inicial recomendada de 0,25 U/kg de insulina lenta (Vetsulin) a cada 12 horas (GOMES *et al.*, 2024), ajustando-se posteriormente conforme a resposta clínica do paciente. Além disso, deve-se fornecer uma dieta específica, adequada às necessidades nutricionais do animal. O acompanhamento veterinário é essencial para evitar episódios de hipoglicemia e monitorar a resposta ao tratamento (BEHREND *et al.*, 2018). É de suma importância que o tutor esteja ciente das possíveis complicações e desafios associados à doença, seguindo rigorosamente as orientações para prevenir complicações graves e risco de morte. Em fêmeas inteiras, recomenda-se que, após o diagnóstico de Diabetes Mellitus, seja realizada ovariectomia, idealmente entre dois e três dias após o início do tratamento com insulina, preferencialmente durante a fase de diestro, a fim de reduzir a resistência insulínica

causada pelo efeito da progesterona. Caso a castração não seja possível, pode ser indicado o uso de antagonistas da progesterona para auxiliar na redução da resistência insulínica (ETTINGER; FELDMAN; CÔTÉ, 2017).

A relação entre hipercortisolismo e diabetes mellitus em cães podem derivar de mecanismos hormonais de resistência à insulina. De acordo com Miceli *et al.*, 2018, do ponto de vista fisiopatológico, o cortisol induz a gliconeogênese hepática e diminui a captação de glicose pelos tecidos periféricos - por exemplo, músculo esquelético e tecido adiposo - inibindo a ação da insulina em nível celular, e então, gerando um estado de resistência insulínica. Por consequência, as células betas pancreáticas ficam esgotadas devido a essa carga de trabalho adicional de produzir ainda mais insulina para superar a incompetência funcional. Esse processo de superestimulação crônica das células beta resulta em sua falência progressiva, diminuindo sua capacidade de secretar insulina e favorecendo o surgimento do DM (NELSON & COUTO, 2015).

Como afirma CAMPOS *et al.*, 2020, o cortisol também aumenta a degradação de gorduras (lipólise) e proteínas (proteólise), levando ao aumento das concentrações de ácidos graxos livres e aminoácidos na corrente sanguínea, promovendo resistência à insulina e danos ao pâncreas. Em cães com hipercortisolismo, a mudança na distribuição de gordura agrava o quadro uma vez que o tecido adiposo visceral é metabolicamente ativo e libera citocinas inflamatórias que interferem na conversão do sinal da insulina.

3103

Neste caso, para pacientes que desenvolveram o Diabetes Mellitus como uma comorbidade secundária advinda do quadro de hiper, o sucesso terapêutico depende diretamente do manejo eficaz da doença primária, pois a persistência do excesso de cortisol compromete significativamente o controle glicêmico. De acordo com a Associação Americana de Diabetes (2013), o cortisol em níveis constantemente elevados mantém o organismo em um estado de resistência à insulina persistente, o que dificulta a resposta ao tratamento exógeno, exigindo doses cada vez maiores para atingir um controle glicêmico satisfatório.

A associação entre DM e hiper evidencia a importância de reconhecer condições secundárias na prática clínica veterinária. O excesso de cortisol, característico do hiper, induz resistência insulínica, promovendo hiperglicemia e contribuindo para a instalação da DM secundária. O tratamento adequado da doença primária pode favorecer a estabilização glicêmica e melhorar o prognóstico do paciente. Compreender a fisiopatologia, a predisposição racial e sexual, bem como os efeitos hormonais da progesterona e do cortisol, é fundamental para o manejo clínico eficaz da DM secundária em cães.

Embora esteja bem estabelecido que o HAC predispõe ao DM, até o momento não há relatos descrevendo fatores de risco (como idade, sexo, condição corporal) que poderiam predispor ao DM em cães e gatos com HAC.

Os cães com hipercortisolismo, que é, em geral, associado a tumor de glândula pituitária ou de adrenal, apresentam alta concentração sérica de cortisol e estão sujeitos a diabetes concomitante (HESS *et al.*, 1993). O DM evidente pode resultar do antagonismo à insulina causado pela hipercortisolemia em cerca de 15% dos cães com hipercortisolismo e 85% dos gatos com hipercortisolismo. Por outro lado, o hipercortisolismo pode ser uma causa de resistência à insulina e controle glicêmico inadequado em animais diabéticos. (CUNNINGHAM, 2020).

A incidência de DM em felinos com HAC é de aproximadamente 80-90% (NIESSEN *et al.*, 2013; VALENTIN *et al.*, 2014). Alguns autores sustentam que aproximadamente 16,6-22% dos cães com HAC apresentam DM concomitante (GOMES PÖPPL *et al.*, 2016; PETERSON *et al.*, 1981), enquanto outros afirmam que essa associação gira em torno de 5-10% (ISHINO *et al.*, 2010; NICHOLS, 1997) e que a supervalorização dessa prevalência se deve a erros diagnósticos, em decorrência da dificuldade de interpretação dos testes para HAC em casos especiais, como cães com DM não controlado (BEHREND, 2015; KAPLAN *et al.*, 1995).

3104

Cães com HAC podem apresentar tendência a níveis elevados de glicemia de jejum (ELLIOT *et al.*, 1997) e distúrbios lipídicos (JERICÓ *et al.*, 2009), que em alguns casos evoluem para DM. O cortisol regula o metabolismo de carboidratos e lipídios, neutralizando muitas das funções da insulina (ANDREWS e WALKER, 1999). O hipercortisolismo iatrogênico ou espontâneo (como o HAC), induz um estado de resistência à insulina, uma condição na qual os tecidos periféricos apresentam menor resposta à insulina (MICELI *et al.*, 2014, SCHÄCKE *et al.*, 2002). Basicamente, o aumento da gliconeogênese hepática e a diminuição do uso periférico de glicose, o que aumenta os níveis de glicemia (PETERSON *et al.*, 1984, VEGIOPOULOSe HERZIG, 2007). O antagonismo do cortisol à insulina é tão potente que os efeitos dos glicocorticóides são chamados de “diabetogênicos” (VAN RAALTE *et al.*, 2009). Os glicocorticoides antagonizam os efeitos da insulina, induzindo um aumento sustentado dos níveis de glicose no sangue e, nos casos mais graves, o desenvolvimento de DM (DI DALMAZI *et al.*, 2012).

Em um estudo relata-se que, em um grupo de 221 cães diabéticos atendidos na University of Pennsylvania, 50 cães (22%) apresentavam evidência de disfunção adrenocortical concomitante (teste de estimulação do ACTH e/ou teste de supressão com baixa dose de

dexametasona anormal) (HESS *et al.*, 2000a). Em outro estudo envolvendo 60 cães com hip, notou-se que 23 deles apresentavam hiperglicemia com hiperinsulinemia moderada a grave e que 5 manifestavam DM evidente, com deficiência relativa de insulina (PETERSON *et al.*, 1984). Em gatos, testes como o de função pituitário-adrenal, teste de resposta ao ACTH, proporção cortisol:creatinina urinária (PCCU) e teste de supressão com baixa dose de dexametasona (SBDD) poderão ser realizados para diagnosticar o HAC.

Um modo pelo qual é possível avaliar a resistência à insulina e, como consequência, a “reserva” pancreática em cães recentemente diagnosticados com suspeita de antagonismo hormonal é o teste de estimulação com glucagon IV (MONTGOMERY *et al.*, 1996; WATSON e HERRTAGE, 2004; FALL *et al.*, 2008a). Este teste avalia o teor sérico de insulina ou do peptídio C da insulina (secretado com a insulina endógena e não apresenta reação cruzada com a insulina injetável no teste de insulina), secretado em resposta ao teste com uma dose IV de glucagon. A resposta subnormal indica depleção pancreática e deficiência de insulina, enquanto a resposta supranormal, especialmente em um animal com hiperglicemia, implica resistência à insulina devido ao antagonismo hormonal.

Testes da função endócrina do pâncreas em cães não diabéticos com hipercortisolismo indicaram altas concentrações séricas de insulina, antes e após teste de com glucagon por via intravenosa (IV) (MONTGOMERY *et al.*, 1996). Teoricamente, o diabetes causado por hiper pode ser transitório e a homeostase da glicose do paciente tende a retornar ao normal assim que a doença primária é adequadamente controlada (HOENIG, 2002). No entanto, os cães diabéticos e com hipercortisolismo bem controlados ainda necessitam de terapia com insulina; no caso de hiper mal controlado, com frequência há necessidade de maior dose de insulina.

5. CONCLUSÃO

O hipercortisolismo e o diabetes mellitus representam duas das endocrinopatias de maior impacto na clínica de pequenos animais, sobretudo em cães de meia-idade a idosos. Quando ocorrem de forma concomitante, tornam-se ainda mais desafiadoras, exigindo do médico veterinário não apenas conhecimento aprofundado da fisiopatologia, mas também habilidade para integrar estratégias diagnósticas e terapêuticas distintas. O excesso de cortisol, além de desencadear sinais clínicos sistêmicos importantes, atua como fator diabetogênico ao induzir resistência insulínica e comprometer a utilização da glicose, contribuindo diretamente para o desenvolvimento do diabetes mellitus secundário.

A revisão bibliográfica permitiu observar que a associação entre essas doenças amplia os riscos clínicos, dificultando o manejo e aumentando a probabilidade de complicações graves, como cetoacidose diabética, distúrbios hidroeletrólíticos e infecções recorrentes. Essa condição reforça a necessidade de diagnóstico precoce, já que a sobreposição de sinais clínicos pode retardar a identificação precisa do quadro e comprometer o prognóstico.

Em relação ao tratamento, destaca-se que a estabilização do hipercortisolismo deve ser priorizada, pois a permanência da hipercortisolemia prejudica diretamente o controle glicêmico. Assim, o uso de fármacos como o trilostano, associado à insulino terapia e ao suporte nutricional, constitui a base do manejo clínico. Intervenções cirúrgicas e radioterápicas, embora menos frequentes, também se mostram relevantes em casos selecionados, sobretudo quando há tumores hipofisários ou adrenais. Ainda assim, cada protocolo deve ser adaptado de acordo com as condições do paciente, valorizando a individualização da conduta.

Conclui-se, portanto, que a compreensão aprofundada dos mecanismos que relacionam o hipercortisolismo ao diabetes mellitus é essencial para a prática veterinária contemporânea. Esse entendimento possibilita não apenas o controle mais eficaz das duas endocrinopatias, mas também a redução das complicações a longo prazo, promovendo qualidade de vida e longevidade aos animais acometidos. Além disso, fica evidente a importância da continuidade das pesquisas sobre o tema, visto que ainda existem lacunas em relação à prevalência, aos fatores de risco e às melhores combinações terapêuticas. O avanço científico nesse campo certamente trará subsídios para um manejo clínico mais seguro, assertivo e eficaz, contribuindo para a evolução da endocrinologia veterinária.

3106

Dessa forma, este estudo não apenas contribui para o entendimento da relação entre hipercortisolismo e diabetes mellitus, mas também reforça a necessidade de que o clínico de pequenos animais esteja constantemente atualizado frente às inovações diagnósticas e terapêuticas. O conhecimento adquirido a partir de pesquisas como esta pode servir de apoio no atendimento cotidiano, auxiliando na tomada de decisões mais seguras e eficazes em benefício do paciente e de seu tutor.

REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, v. 36, supl. 1, p. S67–S74, 2013.

BALSA, I. M.; CULP, W. T. N. Use of minimally invasive surgery in the diagnosis and treatment of cancer in dogs and cats. *Veterinary sciences*, v. 6, n. 1, p. 33, 2019.

BALSA, I. E.; CULP, W. T. Adrenalectomy in dogs: indications and surgical techniques. *Veterinary Surgery*, v. 48, n. 7, p. 1023-1035, 2019.

BATISTA, Karine Aparecida Spuri; SANTOS, Camila Buzzo dos; SHIHADDEH, Michele Samira Salman; TOLEDO, Denise Ribeiro de; LANDA, Eduardo D'Oliveira; MENDES, Patrícia Franciscione. Fisiologia e histopatologia do pâncreas na diabetes mellitus canina: revisão. *Pubvet*, v. 15, n. 10, a946, p. 1-11, out. 2021.

BEHREND, E. N. *et al.* Endocrine diseases. In: SLATTER, D. (Ed.). *Textbook of small animal surgery*. 3. ed. Philadelphia: Saunders, 2013. p. 847-878.

BORIN-CRIVELLENTI, S. Endocrinologia. In: CRIVELLENTI, L.Z.; BORINCRIVELLENTI, S. *Casos de Rotina em Medicina Veterinária de Pequenos Animais*. São Paulo, v.2, 2015.

BORIN-CRIVELLENTI, S. Tratamento do hiperadrenocorticismo em cães: uma revisão. *Revista Científica de Medicina Veterinária*, v. 20, n. 1, p. 25-37, 2022.

CAMPOS, M. B. *et al.* Relação entre o hipercortisolismo e o diabetes mellitus em cães: uma revisão. *Revista Brasileira de Endocrinologia Veterinária*, v. 7, n. 2, p. 112-125, 2020.

CATHPOLE, C. Endocrine disorders in dogs: diabetes mellitus and related conditions. *Journal of Small Animal Practice*, 2005.

DE CARVALHO, G. L.C. *et al.* Assessment of selegiline and trilostane combined therapy efficacy for canine pituitary-dependent hypercortisolism treatment: A pilot randomized clinical trial. *Research in Veterinary Science*, v. 150, p. 107-114, 2022.

3107

DUESBERG, C. *et al.* Pituitary tumors in dogs: incidence and clinical features. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 23, n. 5, p. 1209-1215, 2010.

DUESBERG CA, FELDMAN EC, NELSON RW *et al.* (1995) Magnetic resonance imaging for the diagnosis of pituitary macrotumors in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 206, 657- 662.

ESVE. European Society of Veterinary Endocrinology. Disponível em: <<https://www.esve.org/alive/search.aspx>> . Acesso: 20 de maio de 2025.

ETTINGER, Stephen J.; FELDMAN, Edward C.; CÔTÉ, Etienne. *Tratado de medicina veterinária: doenças do cão e do gato*. 8. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022. 164 p. ISBN 9788527738880.

FARIA, Priscilla Fernandes de. Diabetes mellitus em cães [Canine diabetes mellitus]. *Acta Veterinaria Brasília*, v. 1, n. 1, p. 8-22, 2007.

FELDMAN, E. *et al.* *Canine and Feline Endocrinology*. Philadelphia: Elsevier, 2015.

FELDMAN, E. C. *et al.* *Canine and feline endocrinology and reproduction*. 4. ed. St. Louis: Elsevier, 2015.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Canine and feline endocrinology and reproduction. 3. ed. Philadelphia: Saunders, 2004.

FOSSUM, T. W. Cirurgia de Pequenos Animais. 4th ed. St. Louis: Elsevier, 2018. p. 1788; 1790;

GALAC S, KOOISTRA HS, KIRPENSTEIJ *et al.* (2005) Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic ACTH secretion. Domestic Animal Endocrinology 28, 338- 348.

GILOR, C. *et al.* Diabetes mellitus in dogs: pathophysiology and diagnosis. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v. 46, n. 5, p. 1001-1015, 2016.

GILOR, C. *et al.* Diabetes mellitus in dogs and cats: a review. Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 30, n. 1, p. 36-49, 2016.

GRECO, D.S. Diabete mellitus. In: BICHARD, S. J., SHERDING, R. G., Saunders Manual of small animal practice. 2^oed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994, p.274-287

GRECO, D.S., STABENFELDT, G.H. Glândulas endócrinas e suas funções. In: CUNNINGHAM, J.G. Tratado de Fisiologia Veterinária. 2^o ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. p. 582-603.

HERRTAGE, M. E.; RAMSEY, I. K. Hiperadrenocorticism em Cães. In: MOONEY. C. T.; PETERSON, M. E. Manual de Endocrinologia em Cães e Gatos. 4.ed. São Paulo: Roca, 2015.

IDOWU, O. J. *et al.* Reference intervals for blood glucose in dogs. Veterinary Clinical Pathology, v. 47, n. 3, p. 414-418, 2018.

JERICÓ, M. M. *et al.* Prevalência de hipercortisolismo em cães da raça Poodle. Revista Brasileira de Medicina Veterinária, v. 7, n. 3, p. 150-158, 2007.

JERICÓ, M. M. *et al.* Estudo epidemiológico do hiperadrenocorticismismo em cães. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 29, n. 6, p. 437-443, 2009.

JERICÓ, M.; NETO, J.; KOGIKA, M. Tratado de medicina interna de cães e gatos. São Paulo: Roca Grupo Gen, 2015.

MESQUITA, Guilherme de; DALECIO, Ligia Santana; BOARETTO, Marcos Antonio; D'ELEUTÉRIO DE CASTRO, Maria Eliza; LONGO, Bruno Ferreira Pedro. Diabetes mellitus em cães. Pubvet, v.16, n.3, 2022, p.1-8, mar. 2022.

MICELI, F. *et al.* Effects of selegiline on dogs with hyperadrenocorticism and comorbidities. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, v. 40, n. 5, p. 534-540, 2017.

MICELI, F. *et al.* Mechanisms of insulin resistance in dogs with hyperadrenocorticism. Veterinary Endocrinology Journal, v. 12, n. 2, p. 88-94, 2018.

MICELI DD, PIGNATARO OP, CASTILLO VA. Concurrent hyperadrenocorticism 373 and diabetes mellitus in dogs. Research in Veterinary Science 2017; 115:425-431.

MORAILLON, Robert; LEGEAY, Yves; BOUSSARIE, Didier; SÉNÉCAT, Odile. Manual Elsevier de veterinária: diagnóstico e tratamento de cães, gatos e animais exóticos. 7º ed. São Paulo: Elsevier, 2013. p. 501

MOREIRA, R. *et al.* Hiperadrenocorticismo iatrogênico em cão: relato de caso. Revista científica eletrônica de Medicina Veterinária. São Paulo, n.13, 1679- 7353, Julho, 2009.

MOREIRA, C. R. *et al.* Raças predispostas ao hipercortisolismo em cães. Revista de Medicina Veterinária, v. 15, n. 4, p. 230-237, 2010.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Small animal internal medicine. 5. ed. St. Louis: Elsevier, 2015

NELSON, R.W. Distúrbios do pâncreas endócrino. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. Tratado de medicina interna veterinária. São Paulo: Manole, 1992.

NEMEC, H.; REUSCH, C. E. Dermatologic manifestations of hyperadrenocorticism. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v. 38, n. 4, p. 761-776, 2008.

OLIVEIRA, B. M. M.; ROMÃO, F. G. Hiperadrenocorticismo em cães, revisão de literatura. Almanaque de Ciências Agrárias-ACA, v. 5, n. 01, p. 1-15, 2021.

OLIVEIRA, G. H.; PEREIRA, A. J. Diabetes mellitus em cães: uma revisão. Revista Brasileira de Medicina Veterinária, v. 36, n. 1, p. 1-12, 2018.

OLIVEIRA, L. S.; ROMÃO, M. C. Tratamento clínico do hiperadrenocorticismo em cães com trilostano. Revista Científica de Medicina Veterinária, v. 29, n. 1, p. 45-54, 2021. 3109

PETERSEN, H. Endocrine diseases and diabetes mellitus in dogs. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v. 43, n. 2, p. 365-381, 2013.

REINE, N. Clinical effects of mitotane on the adrenal cortex. Veterinary Pharmacology and Therapeutics, v. 30, n. 2, p. 99-105, 2007.

REINE, N. Clinical Techniques in Small Animal Practice. Philadelphia: Elsevier, 2007.

REUSCH CE and FELDMAN EC (1991) canine hyperdrenocorticism due to adrenocortical neoplasia: pretreatment evaluation in 41 dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine, 13, 291-301.

RISTIC, J.; DODMAN, N. The clinical significance of hypertension and thromboembolism in dogs with hyperadrenocorticism. Veterinary Medicine, v. 104, n. 8, p. 567-574, 2009.

RUBIN, S.; CARR, A. Canine Internal Medicine Secrets. Philadelphia: Elsevier, 2006

SANDERS, K.; GALAC, S.; MEIJ, B. P. Pituitary tumour types in dogs and cats. The Veterinary Journal, v. 270, p. 105623, 2021.

SANDERS, S.; GALAC, S.; MEIJ, B. P. Pituitary tumors in dogs: diagnosis and treatment. Journal of Small Animal Practice, v. 62, n. 3, p. 123-135, 2021.

SANTA CATARINA, F. Prevalência do diabetes mellitus em cães com distúrbios endócrinos. *Revista de Endocrinologia Veterinária*, v. 3, n. 1, p. 22-28, 2020.

SOLER A., ELBER A. *et al.* Cushing's syndrome caused by intra-adrenocortical adrenocorticotrophic hormone in a dog. *Journal of veterinary internal medicine*, v. 36, n. 1, p. 264-271, 2022.

SOLER ARIAS, R. *et al.* Ectopic ACTH syndrome in a dog: post-mortem findings. *Veterinary Pathology*, v. 59, n.7, p. 2014.