

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**AVALIAÇÃO DO USO DA METFORMINA E DE UMA DIETA COMERCIAL  
ADJUVANTE PARA OBESIDADE E DIABETES MELLITUS COMO  
FATORES PROTETORES CONTRA A RESISTÊNCIA INSULÍNICA  
SECUNDÁRIA À GLICOCORTICOIDOTERAPIA COM  
METILPREDNISOLONA EM GATOS**

**KARINE MARCHIORO LEAL**

**PORTO ALEGRE**

**2020**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**AVALIAÇÃO DO USO DA METFORMINA E DE UMA DIETA COMERCIAL  
ADJUVANTE PARA OBESIDADE E DIABETES MELLITUS COMO  
FATORES PROTETORES CONTRA A RESISTÊNCIA INSULÍNICA  
SECUNDÁRIA À GLICOCORTICOIDOTERAPIA COM  
METILPREDNISOLONA EM GATOS**

**KARINE MARCHIORO LEAL**

**Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Veterinárias  
– UFRGS, como requisito parcial da  
obtenção do título de Mestre em Ciências  
Veterinárias**

**Orientador:** Prof. Dr. Alan Gomes Pöppel

**PORTO ALEGRE**

**2020**

**KARINE MARCHIORO LEAL**

**AVALIAÇÃO DO USO DA METFORMINA E DE UMA DIETA COMERCIAL  
ADJUVANTE PARA OBESIDADE E DIABETES MELLITUS COMO  
FATORES PROTETORES CONTRA A RESISTÊNCIA INSULÍNICA  
SECUNDÁRIA À GLICOCORTICOIDOTERAPIA COM  
METILPREDNISOLONA EM GATOS**

**Aprovado em \_\_\_\_\_**

**APROVADO POR:**

---

**Prof. Dr. Alan Gomes Pöpl**  
**Orientador Presidente da Comissão**

---

**Prof<sup>a</sup>. Dra. Fernanda Vieira Amorim da Costa**  
**Membro da Comissão**

---

**Prof<sup>a</sup>. Dra. Mariana Cristina Hoepfner Rondelli**  
**Membro da Comissão**

---

**Prof<sup>a</sup>. Dra. Stella de Faria Valle**  
**Membro da Comissão**

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer aos professores Félix González, Alan Pöpl e Fernanda Amorim pelo ingresso no mestrado e possibilidade de realização deste trabalho. Obrigada por confiarem em mim para executar este projeto que há três anos estava no papel na expectativa de acontecer. Ao professor Alan, meu orientador, não há palavras suficientes para expressar a minha mais sincera gratidão por me abrir as portas para o mundo da endocrinologia de uma maneira extraordinária, sempre ensinando com muita paciência, dedicação, sabedoria, humanidade e por saber lidar com as mais diversas situações, tendo uma resposta para tudo. Meu aprendizado sem dúvida foi muito além da execução de um projeto, foi a inserção em uma área em que eu quero atuar para o resto da vida e tudo o que eu aprendi, foi graças a ti. É de mais “Álans” que o nosso ensino precisa.

Agradeço ao Serviço de Endocrinologia do HCV/UFRGS do qual eu faço parte há dois anos. À colega “M2” Letícia Machado que durante o primeiro ano de mestrado foi meu braço direito na resolução dos casos e até hoje me ajuda. Às minhas queridas “M1s” Luciana de Jesus e Daniela Lopes, foi uma honra compartilhar o segundo ano com vocês. Com certeza nossa rotina ficou mais desafiadora e ao mesmo tempo mais tranquila sabendo que podíamos contar umas com as outras e compartilhar o gosto pela mesma área. À colega de residência, de mestrado e agora de atendimentos à distância Bruna Ortiz por toda troca de informações, casos bem sucedidos e frustrações. Às bolsistas Juliana Silva, Luana Rodrigues, Mariana Barcelos, Ana Paula Borenstein e Milena Cleff que sempre estiveram presentes, sempre muito responsáveis e eficientes deixando o clima do ambulatório oitavo mais leve e animado. A todos os pacientes que passaram pelos meus cuidados nesses dois anos e aos seus tutores que confiaram no nosso trabalho.

À empresa Total Alimentos - ADM por ser a financiadora do projeto e incentivar a pesquisa nas universidades e em especial à Bárbara Benitez que sempre esteve a disposição e impulsionando o nosso trabalho. Aos parceiros LACVet/UFRGS e PROVET, através da professora Stella Valle, do residente Bruno de Albuquerque e da Dra. Priscila Viau que, muito dispostos, nos auxiliaram com as amostras laboratoriais e interpretação dos resultados. Ao MedFel/UFRGS pela ajuda na busca dos pacientes, principalmente à professora Fernanda e às alunas Elissandra da Silveira e Raquel Radaelli.

Um agradecimento especial à minha família, minha mãe “Shousa” e meu pai “Ser” (em lembrança) que com muito amor, me criaram para ser independente e sempre acreditaram e apoiaram todas as minhas decisões tanto pessoais como profissionais. Obrigada por entenderem os “não posso, tô de plantão” já há 11 anos e chegar em casa e ser surpreendida por uma geladeira cheia de marmitas. À minha “ermã” Juliane, obrigada pela parceria, por ser inspiração e por me incentivar em todos os sentidos; quando eu crescer quero ser inteligente que nem tu. Aos meus avós José e Leocádia (em lembrança) que abriram mão da sua tranquilidade na melhor idade para receber em casa uma adolescente de 13 anos cheia sonhos. Aos meus cães (carreta furacão) Amy (filha) e Dylan (afilhado) por me fazerem tão feliz e saberem expressar tão bem o que é um amor incondicional. Tenho certeza que vocês estão vibrando junto comigo nessa conquista. EU AMO MUITO VOCÊS.

E por fim, agradecer a todos os meus amigos e amigas, colegas de trabalho do HOVET/UniRitter, às minhas colegas de dança e a todos os professores que cruzaram o meu caminho nessa jornada. Obrigada pela ajuda, paciência, impulso e carinho, tudo fica mais fácil com vocês por perto.

# **AVALIAÇÃO DO USO DA METFORMINA E DE UMA DIETA COMERCIAL ADJUVANTE PARA OBESIDADE E DIABETES MELLITUS COMO FATORES PROTETORES CONTRA A RESISTÊNCIA INSULÍNICA SECUNDÁRIA À GLICOCORTICOIDOTERAPIA COM METILPREDNISOLONA EM GATOS**

## **RESUMO**

Os objetivos do presente estudo foram avaliar o efeito protetor da metformina e de uma dieta à base de alimento comercial adjuvante para obesidade e diabetes mellitus como fatores protetores contra a resistência insulínica resultante da glicocorticoidoterapia com metilprednisolona em gatos. Adicionalmente, determinar indicadores laboratoriais de saúde geral e índices de sensibilidade insulínica dos pacientes durante o tratamento, além de avaliar possíveis efeitos benéficos da metformina e da dieta nestes parâmetros. O ensaio clínico randomizado incluiu 28 felinos atendidos no MedFel-HCV/UFRGS com indicação do uso de glicocorticoide. Os pacientes receberam uma dose de acetato de metilprednisolona (20 mg/gato/IM) no tempo zero (T0) e foram divididos em 3 grupos: Dieta (n: 9) com troca da alimentação para um alimento comercial adjuvante para obesidade e diabetes mellitus; Metformina (n: 9) com administração de metformina (25 mg/gato, PO, q24h, 30 dias) e Controle (n: 10) apenas com aplicação da metilprednisolona. Cada paciente foi avaliado durante 30 dias em 3 tempos: dia 0 (T0); dia 15 (T15) e dia 30 (T30) por meio de anamnese, exame físico e coleta de sangue para hemograma, bioquímica sérica e mensuração de insulina sérica. Utilizou-se o Software S.A.S. Studio e teste complementar de Tukey-Kramer para análise estatística. Em todos os grupos, o efeito tempo (T15) foi significativo ( $p < 0,05$ ) no aumento de neutrófilos maduros, linfócitos, albumina, colesterol e triglicérides e redução de eosinófilos e creatinina. Os índices glicêmicos também mostraram aumento em T15 ( $p < 0,05$ ) na secreção de insulina, índice insulínico e HOMA-R. Houve diferença estatística entre os grupos somente no grupo Metformina quando comparado ao grupo Controle nos parâmetros insulinemia e índice insulínico. Houve aumento da secreção de insulina nos gatos após aplicação de uma dose única de metilprednisolona quando comparando T0 e T15. Tanto a metformina quanto a dieta não mostraram eficácia como fatores de proteção à resistência insulínica causada pelo uso de uma dose única de metilprednisolona.

**Palavras chaves:** glicocorticoides; diabetes mellitus; insulinemia; metformina; alimento coadjuvante

**EVALUATION OF METFORMIN USE AND A ADJUVANT DIET FOR  
OBESITY AND DIABETES MELLITUS AS PROTECTIVE FACTORS  
AGAINST INSULIN RESISTANCE SECONDARY TO GLUCOCORTICOID  
THERAPY WITH METHYLPREDNISOLONE IN CATS**

**ABSTRACT**

*The purposes of the present study were to evaluate the protective effect of metformin and a commercial therapeutic pet food for obesity and diabetes mellitus as protective factors against insulin resistance resulting from methylprednisolone glucocorticoid therapy in cats, to determine overall health indicators, intermediate metabolism and insulin sensitivity of patients during treatment and to evaluate the possible beneficial effects of metformin and diet on these parameters. The randomized clinical trial included 28 cats from MedFel – HCV / UFRGS with indication of glucocorticoids use. The patients received a dose of methylprednisolone acetate (20 mg/cat/IM) at time zero (T0) and were divided into 3 groups: Diet (n: 9) with transition from a new commercial pet food for obesity and DM; Metformin (n: 9) with metformin administration (25 mg/cat, PO, q24h, 30 days) and Control (n: 10) receiving methylprednisolone alone. Each patient was evaluated for 30 days in three timepoints: day 0 (T0); day 15 (T15) and day 30 (T30) through anamnesis, physical examination and blood collection for blood count, serum biochemistry and hormonal evaluations (serum total serum T4 and insulin levels). The S.A.S. Studio Software and Tukey-Kramer complementary test were used for statistical analysis. In all groups, the time effect (T15) was significant ( $p < 0.05$ ) on evaluations of mature neutrophils, eosinophils, lymphocytes, albumin, cholesterol, triglycerides and creatinine. The glycemic indexes also showed increase in T15 ( $p < 0.05$ ) in insulin secretion, insulinogenic index and HOMA-R. There was a statistical difference between the groups only in the Metformin group compared to the Control group related to the insulinemia and insulinogenic index parameters. Insulin secretion increased in cats by applying a single dose of methylprednisolone comparing T0 and T15. Both metformin and diet have not shown efficacy as a protective factor against insulin resistance caused by the use of a single dose of methylprednisolone. Despite the know association between glucocorticoid therapy and the occurrence of DMF, as well as the insulin resistance observed secondary to the drug, the use of a single dose of methylprednisolone acetate (20 mg/cat) does not appear to have sufficient negative effects on intermediate metabolism and insulin sensitivity to justify the use associated of protective therapies.*

**Keywords:** glucocorticoids; diabetes mellitus, insulinemia; metformin; supporting food.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AMPK	Proteína quinase ativada por AMP
APCC	Animal Poison Control Center
ALT	Alanina-amino Transferase
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
COMPESQ-VET	Comissão de Pesquisa da Faculdade de Veterinária
DEXA	Exame de avaliação da condição corporal
DM	Diabetes mellitus
DMF	Diabetes mellitus felina
ECC	Escore de condição corporal
ECR	Ensaio clínico randomizado
EDTA-K <sub>2</sub>	Ácido etilenodiamino tetra-acético
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fosfatase alcalina
FeLV	Leucemia viral felina
FIV	Imunodeficiência Viral Felina
g/dL	Grama por decilitro
g/L	Grama por litro
GLUT-1	Transportador de glicose - 1
GLUT-4	Transportador de glicose – 4
HC	Hipercortisolismo
HCV	Hospital de Clínicas Veterinárias
HB	HOMA-B ( <i>Homeostatic model assessment – beta cell function</i> )
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HOVET	Hospital Veterinário
HR	HOMA-R ( <i>Homeostatic model assessment – insulin resistance</i> )
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina
II	Índice insulinogênico
IM	Intramuscular
kg	Quilograma
kcal/kg	Quilocaloria por quilograma
LACVet	Laboratório de Análises Clínicas Veterinárias
LDL	Lipoproteína de baixa densidade

LHS	Lipase hormônio sensível
LPS	Lipase lipoprotéica
MedFel	Serviço de Medicina Felina
mg/dL	Miligrama por decilitro
mg/gato	Miligrama por gato
MSc	Mestre
p	Probabilidade de significância
PO	Por via oral
PZI	Insulina Protamina Zinco
RI:GC	Relação insulina:glucose corrigida
RS	Rio Grande do Sul
S.A.S.	<i>Statistical Analysis System</i>
T0	Dia zero
T15	Dia 15
T30	Dia 30
T <sub>3</sub>	Tri-iodotironina
T <sub>4</sub>	Tiroxina
TSH	Hormônio estimulador da tireoide
UI/gato	Unidade Internacional por gato
UI/L	Unidade Internacional por Litro
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
μ	Micro
μg/dL	Micrograma por decilitro
μg/mL	Micrograma por mililitro
μL	Micro litro
μmol/L	Micromol por litro
μU/mL	Micro unidade por mililitro

## LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1** Variação do apetite dos pacientes em relação ao tempo ..... 59
- FIGURA 2** Variação do peso dos pacientes em relação ao tempo ..... 59

## LISTA DE TABELAS

- TABELA 1** Médias dos parâmetros de hemograma e bioquímica sérica avaliados em relação aos grupos Dieta, Metformina e Controle no Tempo 0 (zero), Tempo 15 e Tempo 30..... 60
- TABELA 2** Médias dos parâmetros de glicemia, insulina e índices glicêmicos, avaliados em relação aos grupos Dieta, Metformina e Controle no Tempo 0 (zero), Tempo 15 e Tempo 30 ..... 61

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	13
2	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>15</b>
2.1	<b>Diabetes mellitus felina .....</b>	<b>15</b>
2.1.1	Fatores de risco para desenvolvimento da diabetes mellitus felina .....	16
2.1.2	Sinais clínicos, diagnóstico e tratamento da diabetes mellitus felina.....	18
2.2	<b>Glicocorticoides .....</b>	<b>19</b>
2.2.1	Acetato de Metilprednisolona .....	19
2.2.2	Efeitos sistêmicos do uso de glicocorticoides em gatos.....	20
2.2.2.1	Efeito dos glicocorticoides na homeostase da glicose .....	22
2.2.3	Alterações laboratoriais no uso de glicocorticoides em gatos.....	24
2.3	<b>Dieta.....</b>	<b>27</b>
2.3.1	Alimentação natural dos gatos e suas particularidades .....	27
2.3.2	Evolução na dieta dos gatos, obesidade e resistência insulínica .....	28
2.3.3	Dieta para gatos diabéticos.....	29
2.4	<b>Metformina .....</b>	<b>32</b>
2.4.1	Posologia .....	33
2.4.2	Efeitos adversos pelo uso da metformina.....	33
2.4.3	Benefícios do uso da metformina.....	34
3	<b>ARTIGO.....</b>	<b>36</b>
4	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>62</b>
5	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>63</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) é uma endocrinopatia multifatorial que acomete diversas espécies, sendo a DM semelhante ao tipo II a mais diagnosticada em gatos, representando 80% a 95% da população de gatos diabéticos. Esse distúrbio pode acarretar grande número de complicações na relação tutor/animal e pode levar o paciente ao óbito se não tratado. Para um tratamento eficaz, é necessária a administração de insulina duas vezes ao dia e mudanças na composição da dieta, o que leva a necessidade de alteração na rotina dos tutores para garantir o manejo adequado, além de gastos financeiros (NELSON; REUSCH, 2014; SPARKES et al., 2015).

A diabetes mellitus felina (DMF) é caracterizada como uma alteração metabólica de múltiplas origens na qual ocorre hiperglicemia persistente causada pela deficiência relativa ou absoluta de insulina, glicosúria e distúrbio no metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas (NELSON, 2015). A doença tem maior ocorrência em gatos machos de meia idade e os fatores de risco mais importantes são obesidade, sedentarismo e hiperlipidemia, podendo ocorrer também de forma secundária a doenças como pancreatite (VALENTIN et al., 2014) e doenças endócrinas como hipercortisolismo (HC), acromegalia e hipertireoidismo (REUSCH, 2015; SPARKES et al., 2015; GILOR et al., 2016; OHLUND et al., 2017; BEHREND et al., 2018). O uso de glicocorticoides também é considerado um importante fator indutor de DM em gatos. Com frequência, pacientes felinos desenvolvem DM secundariamente ao uso desses fármacos, os quais atuam por aumentar a gliconeogênese hepática, gerar hiperglicemia e reduzir a sensibilidade periférica à insulina (CENTER, 2005; REUSCH, 2015; SPARKES et al., 2015; OHLUND et al., 2017). A metilprednisolona é um glicocorticoide de depósito com efeito sistêmico prolongado de três a quatro semanas (PAPICH, 2009) e um potente indutor de hiperglicemia nos gatos (CENTER, 2005).

Frente a isso, o objetivo do estudo é verificar o possível efeito protetor da metformina e de uma dieta à base de alimento comercial adjuvante para tratamento de obesidade e diabetes mellitus, como fatores protetores contra a resistência insulínica decorrente da glicocorticoidoterapia com o acetato de metilprednisolona através de um ensaio clínico randomizado. Serão avaliados indicadores de saúde geral por meio de exames laboratoriais de hemograma e bioquímica sérica dos pacientes antes e após tratamento com metilprednisolona, além de índices de sensibilidade à insulina como: índice insulinogênico (II), relação insulina:glicose corrigida (RI:GC), HOMA-B (HB) e

HOMA-R (HR). Por fim, serão correlacionados e comparados os resultados obtidos nos diferentes grupos para avaliação do impacto da glicocorticoidoterapia nos gatos e o eventual efeito protetor da metformina e da dieta nestes parâmetros.

A metformina é um hipoglicemiante oral pertencente à classe das biguanidas (HELLER, 2007), capaz de promover a redução da glicemia pós-prandial, diminuir a produção hepática de glicose e aumentar sua utilização periférica (PAPICH, 2009; PALM; FELDMAN, 2013). Já o alimento comercial utilizado continha altos níveis de proteínas e fibras, moderados níveis de carboidrato, baixo aporte de gordura e redução da densidade energética, sendo uma alimentação adequada para prevenir hiperglicemia pós-prandial em gatos diabéticos (ZORAN; RAND, 2013; SPARKES et al., 2015; BEHREND et al., 2018).

## **2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 Diabetes mellitus felina**

A diabetes mellitus (DM) é uma endocrinopatia multifatorial que acomete diversas espécies, sendo a DM semelhante ao tipo II a mais diagnosticado em gatos, ocorrendo em 80% a 95% da população com o distúrbio (NELSON; REUSCH, 2014; SPARKES et al., 2015). É uma alteração metabólica de múltiplas origens na qual ocorre hiperglicemia persistente causada pela deficiência relativa ou absoluta de insulina, glicosúria e distúrbio no metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas (GILOR et al., 2016; PÖPPL, 2017).

A insulina é um hormônio produzido pelas células beta das ilhotas pancreáticas e sua deficiência ocorre quando essas células são destruídas ou sua função é alterada (RAND, 2013). A enfermidade é resultante da disfunção dessas células associado à resistência periférica à insulina que pode ocorrer por deposição de amiloide nas ilhotas e células beta, glicotoxicidade e possivelmente danos causados por espécies reativas de oxigênio e/ou citocinas inflamatórias (WEBB; FALKOWSKI, 2009). Algumas endocrinopatias como acromegalia, hiperadrenocorticismos, obesidade, pancreatite crônica além do uso de fármacos, podem contribuir para resistência à insulina (SPARKES et al., 2015).

A falência das células beta pancreáticas (exaustão mediada por glicotoxicidade) ocorre por uma demanda aumentada na produção de insulina causada pela diminuição da sensibilidade tecidual ao hormônio e consequente hiperglicemia (RAND, 2013). Ocorre a formação de tecido amiloide ao redor das células beta, isolando-as dos vasos sanguíneos pancreáticos e impedindo a liberação da insulina para a circulação. O tecido amiloide é um acúmulo de proteínas em cadeia com conformação alterada que na sua nova adaptação é resistente à degradação das proteases e tende a recrutar mais proteínas, fazendo com que mais material amiloide se acumule (JOHNSON et al., 1992). Sua formação é estimulada pela amilina, um hormônio cossecretado pelas células beta no momento da secreção da insulina e auxilia no controle glicêmico, por controlar a secreção de glucagon e retardar a velocidade digestiva. Sua secreção é desproporcionalmente maior em indivíduos com resistência insulínica (REUSCH, 2015). Somente as células beta das ilhotas pancreáticas são afetadas pela toxicidade amiloide, enquanto outras células do órgão não. Isso ocorre porque apenas essas células

produzem substância amiloide e somente elas são expostas às nanofibrilas mais tóxicas que se formam no meio intracelular (ZRAIKA et al., 2010).

Os mecanismos de resistência insulínica à nível celular e as inter-relações das diferentes descobertas ainda são pouco entendidas em gatos. A maioria das pesquisas focaram nos transportadores de glicose, genes de sinalização de insulina em tecidos sensíveis e secreção de adipocitocinas. Em gatos que se tornaram obesos, a expressão do transportador de glicose sensível à insulina (GLUT-4) no músculo e na gordura foi significativamente menor do que nos gatos magros, enquanto a expressão de GLUT-1 que é não sensível à insulina, permaneceu inalterada (BRENNAN et al., 2004).

### 2.1.1 Fatores de risco para desenvolvimento da diabetes mellitus felina

A incidência de DMF aumentou devido à maior exposição aos fatores de risco (RAND et al, 2004). Um dos fatores mais importantes para desencadear a insensibilidade celular à insulina é a obesidade, sendo que gatos obesos têm quatro vezes mais chances de desenvolver DM que gatos com adequado escore corporal (SCARLETT; DONOGHUE 1998). Além disso, a falta de atividade física e sedentarismo também são vistos como fatores agravantes (SPARKES et al., 2015; GILOR et al., 2016; OHLUND et al., 2017). Estudos experimentais em gatos saudáveis mostram que um ganho médio de peso de 1,9kg está associado à diminuição da sensibilidade à insulina em cerca de 50% (APPLETON et al., 2001). A homeostase da glicemia depende da absorção de glicose periférica, produção endógena de glicose pelo fígado, função das células beta e utilização de glicose pelos tecidos periféricos. Gatos obesos têm maior concentração plasmática de insulina quando comparados com gatos magros e no jejum podem apresentar o dobro de concentrações basais de insulina sem nenhuma diferença na concentração de glicose. A diminuição da produção endógena de glicose nesses pacientes pode explicar o fato de as concentrações basais de glicose e de hemoglobina glicosilada permanecerem normais (KLEY et al., 2009).

Existe também uma predisposição sexual para o desenvolvimento da doença, em que gatos machos são duas vezes mais predispostos que as fêmeas a desenvolver DM devido à sua menor sensibilidade à insulina em cerca de 50% (APPLETON et al., 2001). Ainda, gatos castrados, de meia idade (acima de sete anos) e criados em confinamento com redução da atividade física também têm maiores chances de se tornar diabéticos (OHLUND et al., 2017). A DMF é considerada um distúrbio poligênico em

que diversos genes estão associados com o aumento do risco, sendo as raças com maior predisposição genética os Burmeses e Noruegueses da Floresta (LEE et al., 2013). Foi identificado também que gatos vacinados apresentam mais predisposição que os não vacinados, porém, esta constatação ainda é pouco afirmativa devido ao grupo estudado nesse trabalho ser na sua grande maioria composto por gatos vacinados (OHLUND et al., 2017).

A hiperlipidemia também é considerada um fator indutor de resistência insulínica periférica e é aceita como um importante fator de risco para pancreatite. A ativação das enzimas pancreáticas dentro dos ácinos e do sistema de ductos pancreáticos inicia a pancreatite e o envolvimento das ilhotas pode ocorrer por extensão de necrose e inflamação pelos tecidos ao redor (REUSCH, 2015). Apesar da crença que a pancreatite sozinha não seja o suficiente para induzir DM em felinos, cerca de 30% (VALENTIN et al., 2014) a 50% dos gatos diabéticos apresentam alterações histológicas de pancreatite na necropsia, o que sugere possível efeito adicional nas células beta. Outra alteração visualizada com frequência que cursa com redução de células beta funcionais são os adenocarcinomas pancreáticos (RAND et al., 2004).

Gatos acima de sete anos com perda de peso e polifagia devem ser testados para hipertireoidismo devido à similaridade dos sinais clínicos, podendo inclusive ocorrer concomitante (REUSCH, 2015). A acromegalia também pode estar presente como causa da DM, e a mensuração do fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-1) pode ser necessária (GILOR et al., 2016). Doenças como hipercortisolismo (HC) e infecções de maneira geral devem ser consideradas durante o diagnóstico (REUSCH, 2015; BEHREND et al., 2018).

Com frequência, pacientes felinos também desenvolvem DM secundária ao uso de glicocorticoides, os quais atuam aumentando a gliconeogênese hepática e reduzindo a sensibilidade periférica à insulina (RAND et al., 2004). Diversas situações clínicas cursam com a necessidade do uso desses fármacos na espécie, e quando associado a outros fatores de risco, como machos castrados, obesos e de meia idade, as chances de desenvolvimento da DM aumentam (LEDERER et al., 2003; OHLUND et al., 2017).

### 2.1.2 Sinais clínicos, diagnóstico e tratamento da diabetes mellitus felina

Os sinais clínicos mais comuns da DMF são poliúria, polifagia, polidipsia, perda de peso e letargia. Podem-se observar sinais menos frequentes como fraqueza muscular, andar plantígrado, prostração, anorexia e êmese que estão presentes no desenvolvimento de cetoacidose (SPARKES et al., 2015; BEHREND et al., 2018).

Uma anamnese minuciosa deve ser feita para o diagnóstico da DM. Deve-se procurar a presença de doenças concomitantes como HC, acromegalia e hipertireoidismo, identificar hábitos alimentares, histórico de medicamentos, principalmente uso de glicocorticóides e progestágenos, além de outros fatores que possam ter implicação no surgimento da doença (PÖPPL, 2017; BEHREND et al., 2018). O diagnóstico pode ser feito pela observação dos sinais clínicos junto a exames laboratoriais que cursam com hiperglicemia persistente após jejum de oito horas e glicosúria (NELSON; REUSCH, 2014; BEHREND et al., 2018). Em alguns casos, o início desses sinais pode ocorrer antes da hiperglicemia significativa ou glicosúria e isso sugere que fatores adicionais ainda não descritos podem estar envolvidos (FERASIN, 2001). Gatos podem facilmente apresentar hiperglicemia por estresse no momento da coleta de sangue, porém esses níveis não devem ultrapassar o valor de 288 mg/dL (SPARKES et al., 2015). O aumento da mobilização de gorduras pode levar a lipidose hepática, hepatomegalia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e aumento do catabolismo. Quando há um inadequado controle, os pacientes podem apresentar cetonemia, cetonúria e cetoacidose (NELSON; REUSCH, 2014; BEHREND et al., 2018).

A avaliação da frutossamina sérica para diagnóstico em felinos tem aplicação limitada uma vez que muitos pacientes podem manter os níveis ainda dentro dos valores de referência no momento do diagnóstico. Aqueles que apresentam níveis elevados de frutossamina normalmente tem sinais clínicos clássicos e bastante evidentes (RAND, 2013). No entanto, a frutossamina não sofre interferência do estresse e em alguns casos pode ser útil para diferenciar a hiperglicemia por estresse da hiperglicemia crônica (BEHREND et al., 2018).

O tratamento da DMF visa controlar a glicemia em  $< 252$ mg/dL por um período de 24 horas e evitar picos de hipoglicemia (glicose  $< 54$ mg/dL). O uso de insulina de longa ação, a cada 12 horas, é recomendado para o bom manejo da doença. As insulinas de primeira escolha são a Glargina (Lantus®) ou Protamina zinco (PZI) na dose de 1,0 -

2,0 UI/gato por via subcutânea dependendo da faixa de hiperglicemia do paciente de acordo com Behrend et al. (2018). A recomendação dietética também é de suma importância no manejo da doença sendo priorizados alimentos com alto teor de proteínas associados a moderado teor de fibras e gorduras e reduzidos em carboidratos simples (REUSCH, 2015). O controle ideal é manter a glicemia abaixo de 198mg/dL para reduzir os danos metabólicos e estimular a remissão. Ainda, manter níveis glicêmicos abaixo de 270 mg/dL, que corresponde a taxa de filtração renal, podem evitar a diurese osmótica, reduzindo o risco de glicotoxicidade e de cetoacidose (NELSON; REUSCH, 2014; REUSCH, 2015), além de ser normalmente suficiente para controlar os sinais clínicos principais de poliúria e polidipsia.

A remissão da DMF pode ser alcançada quando houver glicosúria negativa, manutenção do estado euglicêmico durante duas a quatro semanas (< 135mg/dL) sem uso da insulina e valores de frutossamina < 350 mg/dL (SPARKES et al., 2015). Um fator preditivo positivo para remissão é que haja um excelente controle glicêmico dentro dos seis primeiros meses do diagnóstico evitando a glicotoxicidade (NELSON; REUSCH, 2014). Outros fatores associados às maiores taxas de remissão são ausência de neuropatia diabética, ausência de dislipidemia, presença de sobrepeso e DM secundários ao uso de glicocorticoides (BEHREND et al., 2018). Gatos tratados com glicocorticoides nos seis meses anteriores ao diagnóstico são mais propensos a evoluir para remissão quando comparados aos gatos sem tratamento prévio. Como existe associação de resistência insulínica ao tratamento com glicocorticoides, esses pacientes apresentam sinais clínicos agudos, o que leva à procura médica e tratamento precoce da glicotoxicidade, proporcionando a remissão (AUGUST, 2011). Para que o manejo seja de excelência, é necessário o condicionamento do tutor, esclarecimento do médico veterinário e um elo muito próximo entre ambos (BEHREND et al., 2018).

## **2.2 Glicocorticoides**

### **2.2.1 Acetato de Metilprednisolona**

Os glicocorticoides são considerados um dos fármacos mais comumente prescritos na Medicina Veterinária (LOWE et al., 2008a). Seu uso em gatos, geralmente, é útil no tratamento de doenças alérgicas de origem alimentar ou respiratória, afecções de pele ou por sua ação anti-inflamatória, como agente

imunossupressor, ou ainda em estado de deficiência, neoplasias e como agente anti-choque (NORSWORTHY, 2004).

A metilprednisolona é um fármaco anti-inflamatório do grupo dos glicocorticoides cuja formulação de depósito promove efeitos prolongados. Quando diluída em soluções pobremente solúveis em água como acetato (Depo-Medrol®) e diacetato, é liberada lentamente nos tecidos e absorvida em um período de dias a semanas, o que resulta em concentrações baixas e duradouras do fármaco (COHN, 2005). Seu pico de ação não é bem especificado, mas seu efeito pode durar de duas a quatro semanas. A dosagem varia conforme a afecção sob tratamento, mas, de maneira geral, a recomendação para gatos é de 10-20 mg/gato a cada uma a três semanas (em média, 14 dias), por via intramuscular (PAPICH, 2009).

Os glicocorticoides são contraindicados em gestantes, em pacientes com micoses profundas ou durante processos cicatriciais (VIANA, 2019). Seu uso também deve ser evitado em filhotes devido a supressão da produção de hormônio do crescimento e função dos osteoblastos mediada pela somatostatina (STURGESS; HURLEY, 2005).

### 2.2.2 Efeitos sistêmicos do uso de glicocorticoides em gatos

O uso de glicocorticoides a longo prazo é desencorajado devido a seus efeitos colaterais (LOWE et al., 2008a). Os efeitos mais comumente observados são polifagia, ganho de peso, poliúria, polidipsia, ulceração gastrintestinal, vômitos, pancreatite, hepatopatia, hiperlipidemia, fraqueza muscular, prostração, letargia e retardo na cicatrização (VIANA, 2019). Além disso, podem causar atrofia cutânea, fragilidade da pele, insuficiência cardíaca congestiva, aumento da susceptibilidade a DM e imunossupressão (LOWE et al., 2008a).

A causa da poliúria e polidipsia, devido ao uso de glicocorticoides nos gatos, é controversa. Ao contrário dos cães, os gatos que se tornam poliúricos podem manter a urina concentrada, sugerindo que há menos interferência com a liberação ou ação do hormônio antidiurético do que é proposto para cães. Boland e Barrs (2017) afirmaram que a poliúria e a polidipsia induzidas pelos glicocorticoides ocorrem em gatos de forma secundária a DM, mas, em alguns casos, o início desses sinais ocorreu antes da hiperglicemia significativa ou glicosúria. Isso sugere que fatores adicionais ainda não descritos podem estar envolvidos (FERASIN, 2001). No estudo de Lowe et al. (2008b),

foi relatado um aumento significativo na ingestão de água nos gatos no segundo mês de tratamento com prednisolona e dexametasona e no estudo de Ganz et al. (2012), na primeira semana de tratamento com metilprednisolona. No entanto, o mesmo não ocorreu no relato de caso de Ferasin (2001) em um gato que desenvolveu HC iatrogênico e no trabalho de Lappin e Roycroft (2015) com gatos que fizeram uso de metilprednisolona.

A polifagia é vista como um efeito direto do uso dos glicocorticoides (FELDMAN; NELSON, 1996) e o ganho de peso é uma consequência. Ao suspender o uso, a tendência é que o apetite normalize e ocorra a redução o peso (FERASIN, 2001). Embora a metilprednisolona seja reconhecida como um estimulante de apetite e possível indutor de DM, no estudo de Lappin e Roycroft (2015), o grupo controle que não usou o glicocorticoide ganhou mais peso e, ainda, não houve evidências de DM nas avaliações bioquímicas do grupo que recebeu glicocorticoide.

Em relação a alterações cutâneas, os glicocorticoides exibem efeitos atróficos como pele adelgada, atrofia folicular, fragilidade e má cicatrização de feridas (BOLAND; BARRS, 2017). Esses efeitos se dão pela supressão dos queratinócitos e pela supressão da proliferação dos fibroblastos da derme e respectivas fibras proteicas de colágeno e elastina. A proteína mais suprimida é o colágeno, mas também afeta outros componentes da matriz extracelular como o ácido hialurônico, glicosaminoglicanos e elastina. Pode ocorrer alopecia, hiperpigmentação, orelhas dobradas (raro) e pelagem de má qualidade (SCHACKE et al., 2002). No estudo retrospectivo de Valentin et al. (2014), 100% dos gatos com HC espontâneo apresentaram lesões dermatológicas, sendo elas: pele adelgada (70%), alopecia (60%), lacerações (57%) e seborreia seca (13%).

Os glicocorticoides também produzem efeito na função endócrina do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e seu uso prolongado pode ser atribuído ao desenvolvimento de HC iatrogênico (BEHREND; KEMPPAINEN, 1997). Gatos que usaram doses imunossupressoras de glicocorticoide tiveram atrofia das glândulas adrenais (LOWE et al., 2008b). Ainda, esses fármacos podem exercer seus efeitos através de mecanismos genômicos e não genômicos que podem reprimir a transcrição de genes específicos (LOWE et al., 2008a).

Em relação a função cardíaca, gatos, assim como humanos, podem desenvolver insuficiência cardíaca congestiva pela administração de glicocorticoides (PLOYNGAM et al., 2006). O mecanismo ainda é incerto, mas credita-se que o principal motivo pode

ser a hiperglicemia transitória capaz de causar uma lesão intravascular por deslocamento de fluido (SUH; PARK, 2017). Apesar do aumento de volume plasmático, no estudo de Ployngam et al. (2006) não foi observada hipertensão arterial sistêmica nem houve aumento na água corporal total, ou uma diminuição na concentração de potássio para sugerir que um efeito mineralocorticoide estivesse envolvido. No entanto, segundo Masters et al. (2018), não há evidências suficientes para apoiar o não uso desses fármacos em pacientes cardiopatas. Inclusive, já foi preconizado que os efeitos diuréticos dos glicocorticoides podem ser benéficos nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. Os gatos do estudo de Khelik et al. (2019) não desenvolveram hipertensão ou remodelamento cardíaco pelo uso de doses antiinflamatórias de glicocorticoides.

Em geral, os gatos são considerados resistentes a muitos dos efeitos adversos da terapia com glicocorticoides encontrados em humanos e cães (LOWE et al., 2008a). Isso ocorre devido a espécie apresentar menor sensibilidade nos receptores celulares de glicocorticoides. O estudo de Van Den Broek e Stafford (1992) mostra que gatos têm cerca de metade da densidade dos receptores de glicocorticoides na pele e no fígado se comparado aos cães. No estudo de Lien et al. (2006), os gatos começaram a apresentar efeitos do uso crônico de glicocorticoides somente após seis semanas de administração por via tópica e houve supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. No entanto, aparentemente, gatos estão em risco de desenvolver DM e lipidose hepática após a administração desses fármacos, devido ao seu efeito hiperglicemiante (MIDDLETON; WATSON, 1985; CENTER, 2005).

#### 2.2.2.1 Efeito dos glicocorticoides na homeostase da glicose

Os efeitos dos glicocorticoides na homeostasia da glicose são complexos e ainda não totalmente elucidados, mas estão diretamente relacionados à frequência de uso e doses (SUH; PARK, 2017). Esses fármacos exercem efeitos metabólicos sobre os glicídios, lipídeos e proteínas. O efeito primário sobre os glicídios é o aumento da gliconeogênese e da síntese de glicogênio. Eles ainda atuam inibindo a utilização de glicose periférica, justificando ocorrência de hiperglicemia, e estimulam o armazenamento de glicogênio por estimular a enzima glicogênio sintetase. A hiperglicemia pode eventualmente provocar glicosúria, e o aumento da glicose sanguínea obedece ao estímulo da gliconeogênese mediante ativação das enzimas chave

desta via (GONZÁLEZ et al., 2017). Os glicocorticoides interferem em diversas vias que resultam em resistência à insulina, podendo antagonizar os seus efeitos no fígado além de reduzir seu transporte nos tecidos periféricos, principalmente muscular, por inibição do GLUT-4 (LOWE et al., 2008a; SUH; PARK, 2017). A tendência à hiperglicemia causada pela ação dos glicocorticoides é contrabalançada pelo aumento na secreção de insulina, a qual, por sua vez, estimula a síntese de gordura (GONZÁLEZ et al., 2017). Atualmente, sabe-se que cerca de 80% a 90% dos felinos que têm HC espontâneo apresentam DM concomitante em decorrência da resistência insulínica (VALENTIN et al., 2014; BOLAND; BARRS, 2017).

No tecido adiposo, os glicocorticoides estimulam a lipólise por facilitar a ação dos hormônios ativadores da lipase hormônio sensível (glucagon, adrenalina e o hormônio do crescimento) e conseqüentemente aumentam a concentração de ácidos graxos livres e, portanto, ocorre o aumento da acetil-CoA que serve de substrato para gliconeogênese. Além disso, inibem competitivamente a oxidação de piruvato e diminuem, assim, o gradiente de glicose transmembrana e subseqüente captação de glicose (LOWE et al., 2008a; GONZÁLEZ et al., 2017). No fígado, os glicocorticoides aumentam as enzimas que intervêm na desaminação e transaminação dos aminoácidos, os quais são as fontes para a biossíntese de nova glicose na gliconeogênese (GONZÁLEZ et al., 2017).

Conforme o consenso de manejo do DMF (SPARKES et al., 2015), os glicocorticoides, junto aos progestágenos, estão listados como drogas consideradas fatores de risco para indução de resistência à insulina e conseqüentemente desenvolvimento de DM. No estudo de Lien et al. (2006), dentre 12 gatos que desenvolveram HC iatrogênico, quatro tiveram como conseqüência a DM transitória. O trabalho de Ployngam et al. (2006) mostrou que a hiperglicemia foi clinicamente relevante (glicose > 187 mg/dL) três a seis dias após a administração de metilprednisolona em gatos com doenças dermatológicas e esses valores voltaram aos níveis normais após 16 a 24 dias da administração. O estudo de Lowe et al. (2009) comparou doses equivalentes de dexametasona e prednisolona e mostrou efeitos diabéticos com maior tendência de redução da sensibilidade à insulina e redução do seu efeito compensatório de secreção de insulina nos gatos que utilizaram dexametasona. Ainda, existe uma forte associação entre altos níveis endógenos de glicocorticoides e desenvolvimento de DMF, ocorrendo em 80% dos gatos com HC espontâneo. Os glicocorticoides exógenos também foram associados a DMF e acredita-

se que essas drogas são agentes hiperglicemiantes mais potentes em gatos que em outras espécies (FERASIN, 2011).

Em contrapartida, no estudo de Khelik et al. (2019) foi demonstrado que o uso oral por curto período de doses antiinflamatórias de prednisolona não gerou aumento da concentração de glicose ou insulina, negando esses efeitos sistêmicos diabetogênicos em gatos quando utilizada nessas condições. No entanto, é importante ressaltar que a administração exógena de glicocorticoides devido a doenças concomitantes, pode prejudicar o tratamento da DMF, sendo que o seu uso durante essa fase aumenta em quase sete vezes a probabilidade em não atingir a remissão (GOTTLIEB, et al., 2015).

### 2.2.3 Alterações laboratoriais no uso de glicocorticoides em gatos

O uso dos glicocorticoides ainda podem levar a diversas alterações metabólicas e laboratoriais nos gatos. Esses fármacos têm a capacidade de aumentar a eritropoiese através do estímulo à produção de unidades formadoras de colônias eritroides estimulando os primeiros progenitores dessas células a sofrerem auto renovação podendo aumentar sua formação em até 20 vezes (FLYGARE et al., 2011). Segundo o estudo de Fuchs et al. (2018), cerca de 35% dos gatos que apresentaram reticulocitose sem anemia tinham feito uso prévio de glicocorticoides.

No leucograma, os glicocorticoides podem ser responsáveis por modificar o tráfego de leucócitos conduzindo ao chamado “leucograma de estresse” que consiste em uma leucocitose moderada com neutrofilia madura, linfopenia (COHN, 1997; LOWE et al., 2008b), eosinopenia e/ou monocitose (LOWE et al., 2008b; GANZ et al., 2012; BOLAND; BARRS, 2017; KHELIK et al., 2019). A neutrofilia é atribuída à diminuição da migração de neutrófilos do sangue para os tecidos e aumento do compartimento marginal para o circulante, além do aumento da liberação pela medula óssea (COHN, 1997; GONZÁLEZ et al., 2017). A inibição do trânsito de neutrófilos para locais de inflamação é um dos principais efeitos antiinflamatórios dos glicocorticoides e ocorre devido ao aumento da expressão do gene da lipocortina, que é regulado por esses fármacos. Em contraste, os macrófagos são os mais sensíveis a ação dos glicocorticoides e, mesmo em baixas concentrações, apresentam diminuição significativa de atividade fagocítica e bactericida (LOWE et al., 2008a; LOWE et al., 2008b).

O mecanismo pelo qual acontece a eosinopenia induzida pelos glicocorticoides ainda não está bem estabelecido, mas acredita-se que possa ocorrer pela diminuição na liberação pela medula óssea, lise intravascular, sequestro em alguns órgãos do sistema fagocítico mononuclear e aumento da migração tissular. Esses efeitos são provavelmente mediados por neutralização da histamina circulante induzida pelos glicocorticoides, redução da liberação de histamina pelos mastócitos, e aumento na liberação de diversas citocinas como resultado da linfocitólise. Além disso, os glicocorticoides podem induzir apoptose de eosinófilos (GONZÁLEZ et al., 2017).

A linfopenia não é observada com frequência em gatos, mas no estudo de Lowe et al. (2008b) ocorreu em 12 de 14 gatos e foi atribuída à redistribuição de linfócitos para compartimentos extravasculares como a medula óssea. A linfopenia induzida por glicocorticoides também pode ser atribuída à linfocitólise no sangue e nos tecidos linfoides e/ou ao aumento do desvio de linfócitos para outros compartimentos do organismo (GONZÁLEZ et al., 2017). Os linfócitos T são mais afetados que os linfócitos B em resposta a mitógenos (HOFFMAN-JAGIELSKA et al., 2003). Os glicocorticoides, ainda, podem afetar a imunidade mediada por células e imunidade humoral, além de inibir a síntese de algumas citocinas que impedem a resposta imune adequada (LOWE et al., 2008a; GONZÁLEZ et al., 2017). O estudo de Lappin e Roycroft (2015) mostrou que o estresse associado à administração de uma única dose de metilprednisolona ou mesmo placebo pode efetivamente ativar a latência da infecção do Herpes vírus tipo 1 em gatos previamente infectados. Além disso, os gatos que utilizaram o fármaco tiveram uma redução significativa dos linfócitos quando comparados ao grupo controle.

No estudo retrospectivo de Sohn et al. (2019), vinte e cinco gatos receberam inúmeras doses não imunossupressoras de acetato de metilprednisolona por pelo menos três anos. Foram encontradas mudanças na concentração de triglicerídeos, aumento na atividade sérica da amilase e monocitose, no entanto, esses parâmetros permaneceram nos intervalos de referência para espécie. Não houve alteração na avaliação dos demais parâmetros bioquímicos, hemograma e T<sub>4</sub> total. No trabalho de Sharkey et al. (2007) e de Ganz et al. (2012) também houve aumento discreto na atividade sérica da amilase além do aumento da atividade sérica da fosfatase alcalina (FA). Além disso, foram observados aumento na concentração sérica de bicarbonato que pode estar associado à reabsorção aumentada do mesmo nos túbulos proximais (SHARKEY et al., 2007). Em cães, os glicocorticoides podem induzir a isoforma da FA, mas isso não é documentado

em gatos e seu mecanismo ainda não está bem esclarecido na espécie (ODENT et al., 2018). No trabalho de Lowe et al. (2008b), houve aumento de FA em somente dois de 14 gatos.

Nos estudos de Sharkey et al. (2007) e de Lowe et al. (2008b), houve redução da concentração sérica de creatinina, o que pode estar relacionado com a expansão de volume plasmático pelos efeitos dos glicocorticoides. Os glicocorticoides demonstram causar aumento na taxa de filtração glomerular em cães, ratos e seres humanos, mas não há provas ainda que isso ocorra nos gatos (VAN ACKER et al., 1993). Outro fator importante é a concentração de creatinina estar ligada à massa muscular, e sua diminuição pode estar relacionada aos efeitos catabólicos dos glicocorticoides nos músculos (LOWE et al., 2008b). No trabalho de Khelik et al. (2019), foi observada redução na concentração sérica de ureia, mas o mesmo não ocorreu no estudo de Sharkey et al. (2007), pois esse metabólito se manteve inalterado.

O uso dos glicocorticoides ainda pode levar a alterações na lipemia através da estimulação da lipólise. Sua administração crônica pode provocar hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, além de uma redistribuição centrípeta da gordura corporal (SUH; PARK, 2017). Isso ocorre devido a diminuição na atividade da lipoproteína lipase (LPS) e aumento na atividade da lipase hormônio sensível (LHS) no tecido adiposo e no fígado, e ambos os efeitos promovem a liberação de lipídios na circulação (GUYTON; HALL, 2006). Segundo Lowe et al. (2008b), o uso de glicocorticoides em doses imunossupressoras levou ao aumento dos valores de colesterol, triglicérides, albumina e glicose nos gatos em tratamento com dexametasona e prednisolona. Ainda, no estudo de Khelik et al. (2019), a concentração de albumina e colesterol aumentaram durante o tratamento com prednisolona e reduziram após a interrupção do uso, já a trigliceridemia ultrapassou os limites de referência para a espécie. O aumento da albumina pode ser relacionado a uma desidratação leve devido a diurese osmótica (LOWE et al., 2008b) e, em outras espécies, a cortisona pode estimular a síntese de albumina hepática como um efeito compensatório do catabolismo inicial (ROTHSCHILD et al., 1958; MOORE et al., 1993).

Já no trabalho de Sharkey et al. (2007), não foram observadas alterações na aferição de colesterol, glicose, albumina e alanina-aminotransferase (ALT) antes e depois de os gatos receberem metilprednisolona. Conforme Lowe et al. (2008b), a atividade sérica da ALT também se manteve inalterada. No entanto, segundo Lien et al. (2006), ALT e glicose foram os parâmetros bioquímicos que se mostraram mais

elevados após o uso de glicocorticoide, de modo que a ALT pode estar associada à lipidose hepática, que é comumente relatada no HC espontâneo em felinos (ODENT et al., 2018).

Em relação à avaliação da frutossamina, Lowe et al. (2009), Ganz et al. (2012) e Khelik et al. (2019) demonstraram que os gatos que receberam doses imunossupressoras de glicocorticoides por um período de 56 dias tiveram elevação significativa de frutossamina sérica, porém, sem ultrapassar os valores de referência para a espécie. É importante ressaltar que a albumina deve sempre ser mensurada junto à frutossamina por ser uma das principais proteínas séricas e o valor da frutossamina estar agregado a sua meia-vida (REUSCH, 2015).

## **2.3 Dieta**

### **2.3.1 Alimentação natural dos gatos e suas particularidades**

Os gatos, por serem carnívoros estritos, dependem de nutrientes encontrados nos tecidos dos animais para suprir suas necessidades dietéticas específicas e peculiares. Em seu habitat natural, os felinos consumiam carcaças com alto teor de proteínas, moderadas quantidades de gordura e mínimo percentual de carboidratos. Nesse contexto, estão fisiologicamente adaptados a um metabolismo proteico maior do qual retiram sua principal fonte de energia e fazem menor utilização de glicose (STURGESS; HURLEY, 2005; HORA; HAGIWARA, 2010). Esses hábitos alimentares levam a requisitos nutricionais específicos e únicos em que suas necessidades de proteína, arginina, taurina, metionina, cistina, ácido araquidônico, niacina, piridoxina, vitamina A e D são maiores se comparados aos onívoros (VERBRUGGHE; BAKOVIC, 2013).

Quando comparados aos cães, os gatos apresentam metabolismo específico e original de energia e glicose e por isso são denominados de gliconeogênicos. Possuem baixa atividade de enzimas digestivas no trato gastrintestinal para carboidratos e dissacarídeos, taxa de transformação de glicose em glicogênio mais lenta e maior tempo de eliminação de glicose no teste de tolerância a glicose. Seu metabolismo hepático é capaz de transformar aminoácidos em glicose para manutenção da glicemia. Além disso, apresentam produção reduzida de amilase pelo pâncreas e a porção intestinal do

ceco/cólon pouco desenvolvidos, o que limita a digestão de carboidratos complexos (STURGESS; HURLEY, 2005).

O metabolismo gliconeogênico dessa espécie exige elevada necessidade de proteína na dieta, pois a gliconeogênese a partir de proteínas ocorre continuamente mesmo quando o organismo está em balanço energético negativo ou nível reduzido de proteínas na dieta (STURGESS; HURLEY, 2005). Como a dieta dos felinos é rica em proteínas e gorduras, o glicogênio tem menor contribuição para a produção e manutenção glicêmica, sendo os músculos esqueléticos e o fígado os principais contribuintes para essa homeostase (KLEY et al., 2009).

Os gatos apresentam reduzida atividade da enzima glicoquinase hepática (ativada quando o fígado recebe elevada carga de glicose) e baixa atividade da hexoquinase (ativada quando o fígado recebe baixas cargas de glicose) (NELSON, 2015). Ainda, apresentam reduzida atividade da dissacaridase intestinal e redução e secreção tardia da insulina (HEWSON-HUGHES et al., 2011). Isso implica em uma má adaptação da espécie em metabolizar grandes taxas de açúcares, sendo mais predispostos à obesidade e à resistência à insulina quando expostos a uma dieta rica em carboidratos e pobre em proteínas (HEWSON-HUGHES et al., 2011; NELSON, 2015).

### 2.3.2 Evolução na dieta dos gatos, obesidade e resistência insulínica

Nas últimas décadas, a alimentação dos animais de companhia passou por uma grande evolução e o hábito do uso de alimentos industrializados cresceu. O processo de domesticação fez com que os animais ficassem cada vez mais próximos dos humanos (CARCIOFI, 2008) e gatos que antes tinham uma dieta rica em proteína e pobre em carboidrato, agora têm uma ingestão maior de carboidratos proporcionalmente à ingestão de proteínas (alimento comercial) (RAND et al., 2004). Além disso, a alta palatabilidade e incremento calórico das dietas, acesso irrestrito à comida, adição de petiscos (VERBRUGGHE; HESTA, 2017) e da vida em ambientes fechados, contribuem para que cerca de 60% da população de gatos esteja com sobrepeso nos Estados Unidos (WARD, 2019).

Os alimentos comerciais para gatos contêm cerca de 55% da energia metabolizável em carboidratos, o que permite um teor mínimo de proteína de 25% e 20% de gordura conforme o estabelecido pela *American Association of Feed Control Officials* e *The European Pet Food Industry Federation*. Devido a essa pressão

evolutiva, esses felinos desenvolveram várias adaptações fisiológicas relativas à digestão e absorção dos carboidratos (VERBRUGGHE; HESTA, 2017). Porém, de qualquer forma, a espécie ainda apresenta menor sensibilidade à insulina e não é capaz de lidar com grandes cargas de carboidratos, além de depender da gliconeogênese para manter a normoglicemia (KLEY et al., 2009).

Segundo Farrow et al. (2013), dietas com excesso de carboidrato prejudicam a tolerância à glicose e contribuem para o desenvolvimento de resistência à insulina em gatos diabéticos. De acordo com a teoria da conexão carnívora de Colagiuri e Miller (2002), carboidratos de origem não natural, especialmente com altos níveis glicêmicos, podem contribuir para o desenvolvimento de DM através da exaustão das células beta do pâncreas em função da sua excessiva estimulação para produção de insulina. O tipo e a quantidade de carboidratos na dieta determinam a secreção de insulina pós-prandial e a duração da hiperglicemia. Nesse caso, são preferíveis a adição de carboidratos complexos à dieta por não fazer alta liberação de glicose pós-prandial obtendo um melhor controle da secreção de insulina (SPARKES et al., 2015).

No trabalho de Frank et al. (2001), oito de nove gatos diabéticos estudados obtiveram redução na dose diária de insulina quando alimentados com uma dieta com pouco carboidrato e muita proteína, durante três meses. Mazzaferro et al. (2003) também concluíram que, nestas condições, ocorre diminuição da dependência de insulina exógena.

### 2.3.3 Alimento para gatos diabéticos

Atualmente, alimentos adequados para prevenir a resistência à insulina devem conter altos níveis de proteína (> 40% da energia metabolizável) com a finalidade de maximizar a taxa metabólica e prevenir perda de massa muscular, lipídose hepática e melhorar a saciedade durante a perda de peso (BEHREND et al., 2018). Esses alimentos são úteis no controle da glicemia por reduzir a necessidade de insulina pós-prandial e estimular a secreção endógena de incretinas que, por sua vez, estimulam a secreção de insulina pelo pâncreas, retardam o esvaziamento gástrico, aumentam a saciedade e protegem as células betas, podendo, inclusive, promover sua regeneração (BEHREND et al., 2018). Os níveis de carboidrato dessas dietas devem ser moderados e baixos, sendo recomendado níveis de até 12% da energia metabolizável com objetivo de evitar a hiperglicemia e toxicidade à glicose (ZORAN; RAND, 2013). O controle da gordura

também é um fator muito importante para prevenir a obesidade e o incremento moderado de fibras pode auxiliar na saciedade (SPARKES et al., 2015). Alimentos com altas concentrações de fibras não são recomendadas, pois podem prejudicar a absorção de outros nutrientes (BEHREND et al., 2018). A escolha da dieta ideal vai depender da preferência do paladar do paciente e de possíveis enfermidades concomitantes (NELSON, 2015; BEHREND et al., 2018), no entanto, os alimentos específicos para gatos diabéticos tipicamente fornecem menor quantidade de carboidratos sem afetar a palatabilidade (BEHREND et al., 2018).

Em relação ao sobrepeso, a composição corporal pode mudar sem uma aparente mudança no peso corporal. No estudo de Mazzaferro et al. (2003), gatos diabéticos alimentados com uma dieta de baixo teor de carboidratos (dieta úmida), durante quatro meses, diminuíram o percentual de gordura avaliado no Exame de Avaliação da Composição Corporal (DEXA), sem diminuir o peso corporal. Mais da metade dos gatos alimentados com um alimento pobre em carboidratos reverteu para um estado não insulino dependente, o que sugere que um alimento com pouco carboidrato pode influenciar na resistência à insulina e no seu requerimento, diminui a gordura corporal, aumenta a massa magra e mantém o peso. Esse mecanismo está relacionado à mudança metabólica do estado lipogênico para o estado lipolítico (NELSON, 2015). Por outro lado, no estudo de Farrow et al. (2013), gatos que receberam alimentos com altos teores de proteínas e baixos teores de carboidrato também acabam por ingerir um alto incremento calórico, o que pode levar a obesidade e, conseqüentemente, resistência à insulina.

No estudo de Ohlund et al. (2017) foi encontrada associação entre o uso de alimento comercial seco e aumento do risco de DM em gatos com uma boa condição corporal. Como gatos são carnívoros estritos, uma hipótese é que o aumento dos carboidratos nos alimentos comerciais secos pode aumentar a demanda de insulina e predispor ao desenvolvimento de DM através do aumento da glicemia pós-prandial mesmo em gatos saudáveis. Nesse contexto, alimentos úmidos apresentam menores índices de carboidratos de maneira geral e podem ser indicadas como fator coadjuvante no controle do DMF por auxiliar na perda de peso por meio da redução calórica e beneficiar a ingestão de água (BENNETT et al., 2006; SPARKES et al., 2015; BEHREND et al., 2018).

Bennett et al. (2006) compararam o efeito de dietas com quantidades moderadas de carboidrato e alta fibra (MC e AF) e com baixa quantidade de carboidrato e baixa

fibra (BC e BF) no manejo de gatos com DM. Observou-se que, com pouca quantidade de carboidrato e pouca fibra (BC e BF), houve mais reversão para um estado de não dependência de insulina, quando comparada com uma ingestão moderada de carboidrato e alta fibra (MC e AF). Dietas com baixo carboidrato podem auxiliar no controle glicêmico do diabetes tipo II diminuindo a hiperglicemia e facilitando na recuperação da toxicidade da glicose, podendo até levar à remissão da doença.

Baseado em estudos humanos, dietas com moderado teor de fibras fazem com que os carboidratos e outros nutrientes sejam absorvidos mais lentamente no intestino e alteram o trânsito gastrointestinal, o que melhora o controle glicêmico. Além disso, aumentam a sensibilidade à insulina no fígado e tecidos periféricos, alteram a secreção de hormônios do trato gastrointestinal que controlam o metabolismo dos nutrientes e, ainda, formam um gel viscoso capaz de reduzir a absorção de glicose pelo intestino (COSTACOU; MAYER-DAVIS, 2003). Um estudo com gatos diabéticos também mostrou melhora nos parâmetros glicêmicos e diminuição da resistência à insulina com dietas com alta porcentagem de fibras insolúveis (celulose). Os gatos que receberam altas concentrações de fibras obtiveram níveis de glicemia pós-prandial mais baixos. Essas fibras são responsáveis por aumentar o volume do alimento e retardar o esvaziamento gástrico (NELSON et al, 2000).

No estudo de Thiess et al. (2004), foram testadas duas dietas isogênicas em gatos, uma acrescida de gorduras e outra de carboidratos. O estudo revelou uma alta capacidade de digestibilidade de ambos os nutrientes. A dieta rica em gordura induziu o aumento de triglicerídeos, ácidos graxos livres, beta-hidroxibutirato e colesterol. O aumento de ácidos graxos no plasma é uma das causas de resistência à insulina. A hiperglicemia não foi significativa em nenhum dos grupos, porém, quanto à digestibilidade, a dieta rica em gordura teve menor digestibilidade de carboidratos e a dieta rica em carboidratos teve menor digestibilidade de proteína e gordura.

O trabalho de Farrow et al. (2013) avaliou a glicose pós-prandial e a concentração de insulina em gatos que receberam alimentação com alta taxa de proteína, gordura ou carboidrato. As dietas ricas em proteína e gordura foram mais calóricas. A dieta rica em carboidratos (50% da energia) aumentou mais a glicemia pós-prandial em uma média de 24 horas em gatos saudáveis. No entanto a mesma dieta com 25% de carboidratos também resultou em glicemias elevadas após a ingestão. Logo, são recomendadas dietas com < 25% de carboidratos para minimizar a glicemia pós-

prandial e secreção excessiva de insulina e evitar possíveis danos tóxicos às células beta.

Apesar de as pesquisas sobre dietas ricas em carboidratos serem limitadas, não há evidências suficientes para afirmar que elas podem ser um fator de risco para o desenvolvimento de DMF. A obesidade, devido ao estilo de vida inativo, ingestão calórica excessiva e avanço da idade continuam sendo os maiores fatores de risco para a doença (VERBRUGGHE; HESTA, 2017). Os efeitos da dieta nos gatos com resistência à insulina são muito significativos e o peso e escore de condição corporal (ECC) devem ser monitorados constantemente nesses pacientes. A resistência à insulina presente durante o ganho de peso pode ser reversível após a perda (NELSON; REUSCH, 2014). Gatos obesos devem ter uma certa privação alimentar e receber a quantidade calculada da alimentação ao longo do dia em um mínimo de duas refeições (SPARKES et al., 2015). Para controle de peso, o requerimento energético diário deve ser baseado no ECC e o paciente deve ser revisado a cada duas a três semanas até obter o peso desejado. A redução de peso dos gatos deve ser de 0,5-2% por semana (BEHREND et al., 2018).

## 2.4 Metformina

A metformina é um hipoglicemiante oral pertencente à classe das biguanidas, utilizado para controle da DM tipo II em humanos (HELLER, 2007). É um derivado da guanidina, o composto ativo hipoglicemiante da *Galega officinalis*, uma erva medicinal também conhecida como *Lilac* francês que foi usada durante séculos na Europa como tratamento do diabetes desde a época medieval (COWAN; BUNCH, 2001; SANTOMAURO et al., 2008).

Seu mecanismo de ação é promover a redução da glicemia pós-prandial por diminuir a produção hepática de glicose (gliconeogênese), estimular a glicogênese e aumentar a utilização de glicose periférica, principalmente nos tecidos musculares, sem exercer efeito direto na função das células beta pancreáticas (COWAN; BUNCH, 2001; PAPICH, 2009; PALM; FELDMAN, 2013). Ainda, reduz a absorção de glicose a nível intestinal, diminuindo assim, o requerimento da insulina ou aumentando o número dos seus receptores (ROSENDALE, 2004). Assim, cumulativamente, as concentrações

sanguíneas de glicose diminuem, sem risco significativo de ocorrer hipoglicemia (PALM; FELDMAN, 2013).

Os efeitos da metformina não são imediatos pois atuam modificando a expressão gênica das principais enzimas envolvidas na regulação metabólica. Estimula a função da enzima proteína quinase ativada pelo AMP (AMPK) semelhante ao que ocorre no exercício físico, podendo desempenhar um importante papel no metabolismo de lipídios e glicose, sendo um agente interessante, não apenas no tratamento de DM, mas também no contexto de Síndrome metabólica. Esta biguanida parece alterar o metabolismo lipídico, diminuindo os níveis de triglicérides plasmáticos e ácidos graxos livres em virtude de uma inibição da lipólise (SANTOMAURO et al., 2008). Um estudo também mostrou a redução na taxa de colesterol LDL e discreto aumento na taxa de colesterol HDL com o uso de metformina em humanos (RAINS et al., 1989). No tecido adiposo e no músculo esquelético, a metformina aumenta o número e afinidade dos receptores de insulina, a atividade tirosina-quinase do receptor de insulina e a translocação e atividade intrínseca do GLUT-4 (COWAN; BUNCH, 2001; SANTOMAURO et al., 2008).

#### 2.4.1 Posologia

A metformina é absorvida lentamente pelo trato gastrointestinal com pico plasmático de uma a três horas após a ingestão. Sua metabolização não é hepática, sendo 90% excretada na urina sob forma inalterada e 10% eliminada através das fezes (HELLER, 2007). As doses recomendadas para felinos são baseadas em estudos de farmacocinética, os quais demonstraram que a absorção oral equivale a 35% a 70%. A dose é de 25 – 50mg/gato, por via oral a cada 12 horas. Sua meia-vida é de 11,5 horas com uma concentração plasmática de 0,5 - 2,0 µg/mL (NELSON et al., 2004; PALM; FELDMAN, 2013). Sua eficácia no tratamento da DMF é limitada, uma vez que a medicação só demonstra ser efetiva quando empregada em pacientes que mantêm secreção residual de insulina, contudo, seus efeitos na melhora da sensibilidade à insulina são notáveis (NELSON et al., 2004).

#### 2.4.2 Efeitos adversos pelo uso da metformina

Sinais gastrintestinais como diarreia, náusea, vômitos, gases, anorexia e perda de peso são os efeitos adversos mais comumente observados pelo uso da metformina tanto

em cães quanto em gatos (HELLER, 2007; VIANA, 2019). No entanto, no estudo de Nelson et al. (2004), ocorreram esses efeitos colaterais somente em pacientes que utilizaram doses elevadas de 125 mg/gato. Pacientes nefropatas devem ser monitorados com cuidado, uma vez que a excreção da metformina é via renal. O uso deve ser evitado em pacientes com hipertensão e usar com cautela em lactantes (PAPICH, 2009; VIANA 2019). Não há antídoto específico para a metformina e, em casos de sobre dose ou intoxicação, deve ser feito tratamento suporte e descontinuar o uso (HELLER, 2007).

Baseado em estudos com humanos, é raro acontecer acidose láctica pelo uso da metformina e, quando ocorre, está associada ao uso prolongado e leva a mortalidade de 50 - 75%. A prevalência é maior em pacientes com insuficiência renal ou cardiopatas. O mecanismo postulado é que a metformina causa diminuição da produção hepática de glicose através do Ciclo de Cori e, como resultado, ocorre maior acúmulo de lactato e, conseqüentemente, acidose láctica (ELLENHORN, 1997). Entretanto, conforme os casos reportados pelo *Animal Poison Control Center* (APCC), nem acidose láctica ou mortes foram atribuídas à sobre dose de metformina em animais (HELLER, 2007). Essa informação corrobora o estudo de Nelson et al. (2004), em que nenhum gato apresentou acidose láctica após o uso da metformina.

Ainda sobre o trabalho de Nelson et al. (2004), os gatos diabéticos que não têm boa resposta ao uso da metformina, apresentam deterioração progressiva do estado diabético e correm risco de desenvolver complicações potencialmente fatais como cetoacidose. Os resultados desse estudo sugerem que a metformina é benéfica apenas nos gatos diabéticos com concentrações detectáveis de insulina no momento em que o tratamento é iniciado, sendo que a insulina deve estar presente na circulação para a metformina ser efetiva. Segundo o consenso de manejo do DMF, não há evidências suficientes de que a metformina desempenhe um papel mais efetivo que a insulina no tratamento da DMF. Portanto, essa medicação não deve ser recomendada como único tratamento para DMF. Apesar disso, os hipoglicemiantes orais podem ser uma alternativa aos tutores que se recusam a fazer o manejo com insulino terapia (SPARKES et al., 2015).

#### 2.4.3 Benefícios do uso da metformina

Em humanos, de acordo com o estudo de Ishibashi et al. (2015), o uso da metformina como hipoglicemiante oral em um caso de DM desencadeada pela

administração de glicocorticoides mostrou que as concentrações de glicose e de insulina reduziram significativamente, melhorando a resistência insulínica e aumentando a liberação de glucagon com o uso do fármaco. A metformina é vista como um fármaco bastante eficaz no tratamento de DM tipo II em humanos e seu uso pode ser útil como primeira escolha no tratamento de hiperglicemia induzida por glicocorticoides (SEELIG, et al., 2017; SUH; PARK, 2017). Ainda no estudo de Miceli et al. (2018), cães que receberam metformina concomitante ao tratamento de hipercortisolismo apresentaram redução eficiente dos níveis de glicemia, colesterol e triglicerídeos, além de ter ocorrido redução da hiperinsulinemia, resistência insulínica e melhora da função das células beta-pancreáticas.

Pacientes que recebem glicocorticoides apresentam diversas alterações metabólicas. No estudo de Seelig et al. (2017), foram investigados os efeitos da metformina durante a glicocorticoidoterapia por quatro semanas em pacientes humanos não diabéticos como prevenção do desenvolvimento da Síndrome metabólica. Foi observado benefício no controle da glicemia no grupo que recebeu metformina em relação ao grupo placebo. Os resultados indicam que o fármaco é responsável por prevenir a deterioração da glicose se o tratamento for iniciado junto ao uso do glicocorticóide, porém, esse efeito ainda não foi avaliado em gatos.

### 3 ARTIGO

Os materiais e métodos, resultados e discussão do presente estudo serão apresentados na forma de artigo científico editado para submissão para a revista *Journal of Feline Medicine and Surgery*.



27 **Resumo**

28 **Objetivos:** Avaliar o efeito protetor da metformina e de um alimento comercial adjuvante para  
29 obesidade e diabetes mellitus como fatores protetores contra a resistência insulínica resultante  
30 da glicocorticoidoterapia com metilprednisolona em gatos. Avaliar indicadores de saúde geral e  
31 sensibilidade insulínica dos pacientes durante o tratamento com metilprednisolona e verificar  
32 possíveis efeitos benéficos da metformina e do alimento nestes parâmetros.

33 **Métodos:** Ensaio clínico randomizado com 28 pacientes felinos com indicação clínica do uso de  
34 glicocorticoide. Todos os pacientes receberam uma dose de metilprednisolona (20 mg/gato/IM)  
35 no tempo zero (T0) e foram divididos em 3 grupos: 1) Dieta (n: 9) com troca da alimentação para  
36 um alimento comercial adjuvante para obesidade e diabetes mellitus; 2) Metformina (n: 9) com a  
37 administração de metformina (25 mg/gato, PO, q24h) e 3) Controle (n: 10) apenas com aplicação  
38 da metilprednisolona. Cada paciente foi avaliado em três tempos: dia 0 (T0); dia 15 (T15) e dia  
39 30 (T30) por anamnese, exame físico e coleta de sangue para hemograma, bioquímica sérica e  
40 mensuração de insulina sérica. Na análise estatística, para variáveis quantitativas com  
41 comportamento simétrico e assimétrico, utilizou-se um modelo ajustado e um modelo misto  
42 generalizado respectivamente, e para as variáveis categóricas foi utilizado um modelo linear  
43 misto generalizado. Por fim, aplicou-se o teste complementar de Tukey-Kramer.

44 **Resultados:** Em todos os grupos, o efeito tempo (T15) foi significativo no aumento de  
45 neutrófilos maduros, albumina, colesterol e triglicérides e na redução de eosinófilos, linfócitos  
46 e creatinina ( $p < 0,05$ ). Os índices glicêmicos mostraram aumento em T15 ( $p < 0,05$ ) na secreção de  
47 insulina, índice insulinogênico e HOMA-R. Houve diferença entre os grupos somente no grupo  
48 Metformina, quando comparado ao grupo Controle, nos parâmetros insulina e índice  
49 insulinogênico ( $p < 0,05$ ).

50 **Conclusões e Relevância:** Uma única dose de metilprednisolona mostrou ser suficiente para  
51 desencadear alterações no hemograma, bioquímica sérica e índices de resistência à insulina em  
52 gatos. Tanto a metformina quanto o alimento, nesse estudo, não mostraram eficácia como

53 fatores de proteção à resistência insulínica causada pela metilprednisolona. Apesar da  
54 associação entre glicocorticoidoterapia e ocorrência de diabetes mellitus felina, o emprego de  
55 uma dose única de metilprednisolona (20 mg/gato) não parece gerar efeitos negativos sobre  
56 indicadores de saúde geral e sensibilidade insulínica suficientes para justificar o emprego de  
57 terapias protetoras associadas. Contudo, o uso associado de uma dieta para obesidade e  
58 diabetes pode ser útil para mitigar efeitos deletérios de longo prazo associados a  
59 glicocorticoidoterapia.

## 60 **Introdução**

61 A diabetes mellitus felina (DMF) é caracterizada como um distúrbio metabólico  
62 multifatorial no qual ocorre hiperglicemia persistente devido a deficiência relativa ou absoluta  
63 de insulina, glicosúria e alterações no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas.<sup>1,2,3,4,5</sup> A  
64 doença tem maior ocorrência em machos castrados e de meia idade, sendo os fatores de risco  
65 mais importantes a obesidade, sedentarismo, hiperlipidemia e uso de glicocorticoides.<sup>2,6,7</sup>

66 Os glicocorticoides são considerados fator de risco para o desenvolvimento de DMF por  
67 atuarem aumentando a gliconeogênese hepática levando a hiperglicemia e reduzindo a  
68 sensibilidade periférica à insulina.<sup>7,8,9,10</sup> A metilprednisolona é um glicocorticoide de depósito  
69 com efeito sistêmico prolongado de três a quatro semanas<sup>11,12</sup> e um potente indutor de  
70 hiperglicemia em gatos,<sup>10</sup> mas que apresenta vantagens na rotina clínica em relação a facilidade  
71 da manutenção de um efeito prolongado sem haver a necessidade de medicar diariamente o  
72 paciente.<sup>13</sup>

73 Frente a isso, o objetivo do presente estudo foi avaliar o possível efeito protetor da  
74 metformina, um hipoglicemiante oral pertencente à classe das biguanidas,<sup>14,15,16</sup> e de um  
75 alimento comercial adjuvante para manejo de obesidade e diabetes mellitus (DM) como fatores  
76 protetores contra o desenvolvimento da DMF durante a glicocorticoidoterapia com acetato de  
77 metilprednisolona (Depo Medrol; Pfizer).

78

## 79 **Material e Métodos**

80 Ensaio clínico randomizado (ECR) com 28 felinos atendidos no Hospital de Clínicas  
81 Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCV/UFRGS) com indicação de  
82 uso de metilprednisolona, independentemente da indicação clínica, idade, raça ou sexo. Como  
83 critério de exclusão considerou-se portadores de doenças como DM ou outras endocrinopatias,  
84 cardiopatias e doença renal, além de pacientes que utilizaram qualquer tipo de glicocorticoide  
85 nos últimos 60 dias não foram incluídos no estudo. Os gatos foram distribuídos nos grupos

86 Dieta, Metformina ou Controle. No grupo Dieta, os pacientes receberam a administração de  
87 uma dose de metilprednisolona (20 mg/gato, IM) + substituição da sua dieta habitual por um  
88 alimento comercial adjuvante para tratamento de obesidade e DM (Equilíbrio O&D, Total  
89 Alimentos ADM) cuja composição é representada por 10% de umidade, 40% de proteínas, 7,5%  
90 de extrato etéreo, 33% de carboidratos, 10% de fibras e 9,5% de minerais na matéria seca, sendo  
91 sua energia metabolizável de 3.133 kcal/kg,<sup>17</sup> com consumo *ad libitum*. No grupo Metformina, os  
92 pacientes receberam uma administração de metilprednisolona (20 mg/gato, IM) + cloridrato de  
93 metformina, manipulada em cápsulas na dose de 25 mg/gato em farmácia de manipulação  
94 veterinária, com registro no Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA), e  
95 administrada por oral (PO), a cada 24 horas pela manhã junto com a alimentação durante 30  
96 dias. No grupo Controle, os gatos receberam apenas uma aplicação de metilprednisolona na  
97 dose de 20 mg/gato, IM. Tanto o grupo Metformina, quanto o grupo Controle, mantiveram  
98 suas alimentações habituais de manutenção com consumo *ad libitum* com alimentos das  
99 categorias *premium* e *super premium* variando sua composição com uma média de 10 a 11% de  
100 umidade, 25 a 31% de proteínas totais, 9 a 12% de extrato etéreo, 45 a 53% de carboidratos, 3 a  
101 5% de fibras, 6 a 7% de minerais na matéria seca e energia metabolizável de 3.750 a 3.912  
102 kcal/kg.

103 A monitoração dos pacientes ocorreu dentro de em um período de 30 dias em três  
104 momentos: dia 0 (zero) (T0), antes da aplicação da metilprednisolona; dia 15 (T15) e dia 30 (T30)  
105 no período de setembro de 2018 a setembro de 2019. Os pacientes eram avaliados em jejum  
106 alimentar de 10 a 12 horas. Nas três avaliações, foram obtidos dados de anamnese, exame físico  
107 e colheita de sangue, além de questionamentos da percepção do tutor sobre mudanças em  
108 relação à ingestão alimentar e hídrica antes e ao longo do estudo, que foram classificadas como  
109 normal (0), aumentada (+1) ou reduzida (-1) para fins de análise.

110 As amostras de sangue coletadas em tubos com EDTA-K<sub>2</sub> foram destinadas à avaliação  
111 do hemograma por meio de um analisador hematológico automático (ProCyte DX

112 Hematology/Analyzer, IdexxLaboratories, EUA) com contagem diferencial manual. As  
113 amostras coletadas em tubos sem anticoagulante foram centrifugadas imediatamente após a  
114 coleta para obtenção de soro e destinadas à avaliação dos seguintes parâmetros: albumina, ALT  
115 (alanina aminotransferase), creatinina, ureia, FA (fosfatase alcalina), glicose, colesterol,  
116 triglicerídeos e frutossamina por método colorimétrico enzimático. Uma segunda alíquota do  
117 soro foi destinada à mensuração de insulina pelo método de Radioimunoensaio em contador  
118 gamma (WIZZARD 2, Perkin Elmer) com coeficiente de variação inter-ensaios de 4,35% e intra-  
119 ensaios de 4,29%.

120 Com base nas determinações de glicemia basal e insulinemia, foram calculados três  
121 índices de sensibilidade à insulina: 1) Índice Insulinogênico (II) = insulinemia ( $\mu\text{U}/\text{mL}$ ) /  
122 glicemia ( $\text{mg}/\text{dL}$ ); 2) Relação Insulina:Glicose Corrigida (RI:GC) = insulinemia ( $\mu\text{U}/\text{mL}$ )  $\times$  100 /  
123 glicemia ( $\text{mg}/\text{dL}$ ) - 30<sup>55</sup>; 3) e HOMA-R (HR) = insulinemia ( $\mu\text{U}/\text{mL}$ )  $\times$  glicemia ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) / 22,5.  
124 Além destes, o índice HOMA-B (%HB) = 20  $\times$  insulinemia ( $\mu\text{U}/\text{mL}$ ) / glicemia ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) - 3,5,  
125 indicador de função de células beta também foi calculado segundo Matthews et al.<sup>18</sup>

126 Para análise estatística, utilizou-se o Software S.A.S. Studio, sendo que para variáveis  
127 quantitativas com comportamento simétrico e assimétrico, utilizou-se um modelo ajustado e  
128 um modelo misto generalizado respectivamente. Já para as variáveis categóricas, foi utilizado  
129 um modelo linear misto generalizado. Por fim, aplicou-se o teste complementar de Tukey-  
130 Kramer.

131

## 132 **Resultados**

133 Os pacientes foram distribuídos da seguinte forma: grupo Dieta (n = nove, sendo 6  
134 machos e 3 fêmeas); grupo Metformina (n = nove, sendo seis machos e três fêmeas); grupo  
135 Controle, (n= 10, sendo seis machos e quatro fêmeas). Os grupos incluíram felinos com doenças  
136 como gengivostomatite (n = 19); alergopatias respiratórias (n = 5); doença inflamatória  
137 intestinal (n = 2); dermatopatias (n = 1) e linfoma alimentar (n = 1). A idade dos pacientes variou

138 entre um e 15 anos (média  $5,6 \pm 4,04$  anos / mediana 5), sendo 18 machos (15 castrados e três  
139 inteiros) e 10 fêmeas (todas castradas). O escore de condição corporal de nove pontos (ECC) dos  
140 pacientes variou entre 4 – 7 sendo: seis gatos com ECC 4/9, sete gatos com ECC 5/9, 10 gatos  
141 com ECC 6/9 e cinco gatos com ECC 7/9. Trinta e seis por cento (9/28) dos pacientes eram  
142 portadores da infecção por FeLV e 7% (2/28) por FIV.

143 Observou-se no comportamento das médias, apesar de não significativo ( $p>0,05$ ), que  
144 todos os grupos mostraram aumento do apetite e da ingestão de água quando comparados T0 e  
145 T15, conforme observação dos tutores. Apesar de não haver diferença ( $p>0,05$ ) entre os grupos,  
146 o grupo Dieta foi o que apresentou mais aumento de apetite (Figura 1) e mesmo assim, esse  
147 grupo finalizou o estudo com uma média de oito gramas a menos de peso (Figura 2) por gato  
148 ( $p>0,05$ ) quando comparado ao grupo Controle, que demonstrou um acréscimo médio de cinco  
149 gramas por indivíduo.

150 Conforme os resultados do eritrograma, quando comparando T0 e T15, embora não  
151 significativo ( $p>0,05$ ), houve aumento de todos os grupos na avaliação dos eritrócitos,  
152 hemoglobina e hematócrito e o mesmo ocorreu com a FA ( $p>0,05$ ) no mesmo período. No  
153 leucograma, também não houve diferença nas médias entre os grupos, porém, todos mostraram  
154 tendência a um 'leucograma de estresse', quando se comparou T0 e T15, pois a variável tempo  
155 se mostrou significativa no aumento de neutrófilos maduros ( $p<0,05$ ) e redução de eosinófilos  
156 ( $p<0,05$ ) e linfócitos ( $p<0,05$ ). O mesmo ocorreu na avaliação da albumina, colesterol e  
157 triglicerídeos ( $p<0,05$ ), em que as médias se elevaram pelo uso da metilprednisolona em T15,  
158 independente do uso conjunto da metformina ou do alimento adjuvante. Quanto à creatinina  
159 sérica, todos os grupos tiveram redução do metabólito em T15 comparado a T0 ( $p<0,05$ ). Já o  
160 comportamento das médias de ureia, ALT e frutossamina não apresentou tendência de variações  
161 uniformes nos diferentes grupos. As médias dos grupos e desvio padrão de acordo com os  
162 tempos estão apresentadas na Tabela 1.

163 Na avaliação dos índices de sensibilidade à insulina, foi observado aumento na secreção  
164 de insulina, do índice insulinogênico e do índice HOMA-R em todos os grupos quando  
165 comparado T0 a T15 ( $p < 0,05$ ), sendo que os valores de insulina e índice insulinogênico do grupo  
166 Metformina foram significativamente superiores ( $p < 0,05$ ) quando comparados ao grupo  
167 Controle. As médias dos grupos e desvio padrão de acordo com os tempos estão apresentadas  
168 na Tabela 2.

169 Não foram relatados efeitos colaterais em nenhum paciente devido ao uso da metformina  
170 na dose de 25 mg/gato/PO/q24h por 30 dias. Todos os gatos mostraram boa aceitação da  
171 alimentação instituída, apesar das exigências de paladar da espécie. Um total de 17,8% (5/28)  
172 dos pacientes apresentou espirros durante o uso da metilprednisolona, segundo informações  
173 dos tutores.

174

## 175 **Discussão**

176 Em geral, os gatos apresentam cerca de 50% menos receptores celulares de  
177 glicocorticoides na pele e no fígado se comparados a humanos e cães,<sup>19</sup> o que faz com que a  
178 espécie seja considerada resistente a muitos dos efeitos adversos da terapia com esses  
179 fármacos.<sup>13</sup> Apesar disso, com frequência, o uso de glicocorticoides é apontado como fator de  
180 risco para desenvolvimento de DMF.<sup>7,9</sup> No estudo de Lien et al<sup>20</sup> os gatos começaram a  
181 apresentar supressão das glândulas adrenais e manifestar alterações clínicas de  
182 hipercortisolismo como alopecia, hiperpigmentação e lesões de pele em seis semanas após o uso  
183 de glicocorticoides. No entanto, em nosso estudo, os gatos não manifestaram esses sinais  
184 clínicos, mas houve alteração nos índices laboratoriais em 15 dias (T15) após a aplicação de uma  
185 dose de metilprednisolona, que dentre os três tempos avaliados, corresponde ao período de  
186 maior ação do fármaco. Porém, o emprego conjunto da metformina ou do alimento adjuvante  
187 não preveniu a ocorrência destas alterações.

188           Em relação às variáveis qualitativas, a polifagia pode ser vista como um efeito direto do  
189 uso dos glicocorticoides e o ganho de peso pode ser uma consequência.<sup>21,22</sup> O aumento do  
190 apetite, apresentado pelo grupo Dieta, segundo observação dos tutores, pode ser devido à alta  
191 palatabilidade e boa aceitação do alimento pelos pacientes, assim como a redução do peso  
192 corporal, pode estar diretamente relacionado à sua composição. Esse efeito de redução de peso  
193 a longo prazo pode ser benéfico, uma vez que a obesidade é o fator de risco mais importante  
194 para desenvolvimento de DMF.<sup>2,3,7</sup> Gatos obesos tem quatro vezes mais chances de desenvolver  
195 DM<sup>23</sup> e estudos experimentais mostram que um ganho médio de peso de 1,9 kg está associado a  
196 diminuição da sensibilidade à insulina em cerca de 50%.<sup>24</sup> O fato de os pacientes neste estudo  
197 terem sido acompanhados por somente uma aplicação de metilprednisolona, não permite  
198 assumir que o manejo dietético preveniria eventual ocorrência de DM frente ao uso dos  
199 glicocorticoides. Contudo, a hipótese da existência deste efeito protetor, em especial ligado a  
200 capacidade do alimento adjuvante evitar ganho de peso nos gatos durante uma  
201 glicocorticoidoterapia prolongada, pode apoiar o emprego de dietas com este perfil. Além disso,  
202 devido aos gatos serem carnívoros estritos, a ingestão de alimentos com altos teores de  
203 proteínas tende a promover um perfil nutricional mais próximo do fisiológico para a espécie,<sup>25,26</sup>  
204 o que pode ser útil frente a períodos de catabolismo proteico exacerbado que ocorre durante a  
205 glicocorticoidoterapia.<sup>27</sup>

206           Dentre os 28 pacientes estudados, 12 (42,8%) mostraram aumento na ingestão de água  
207 após a administração da metilprednisolona, segundo observação dos tutores. A poliúria e a  
208 polidipsia induzidas pelos glicocorticoides podem ocorrer em gatos secundariamente à DM<sup>28</sup>  
209 mas, em alguns casos, o início desses sinais podem aparecer antes da hiperglicemia ou  
210 glicosúria, o que sugere que fatores adicionais ainda não descritos podem estar envolvidos.<sup>29</sup> Ao  
211 contrário dos cães, os gatos que se tornam poliúricos podem manter a urina concentrada,  
212 sugerindo que há menos interferência com a liberação ou ação do hormônio antidiurético.<sup>29</sup>  
213 Nossos resultados corroboram o estudo de Lowe et al<sup>30</sup> e de Ganz et al,<sup>31</sup> que evidenciaram um

214 aumento na ingestão de água no segundo mês de tratamento com prednisolona e dexametasona  
215 e na primeira semana de tratamento com metilprednisolona. No entanto, o mesmo não ocorreu  
216 no relato de caso de de um gato com hipercortisolismo iatrogênico descrito por Ferasin<sup>29</sup>, e no  
217 trabalho de Lappin; Roycroft<sup>32</sup> com gatos que fizeram uso de metilprednisolona. Apesar disso,  
218 um eventual viés de observação por parte dos tutores não pode ser descartado, uma vez que a  
219 participação no estudo eventualmente pode ter aumentado a observação sobre a ingestão de  
220 água dos animais, criando uma falsa impressão de aumento.

221 Os glicocorticoides podem levar a uma série de alterações em parâmetros laboratoriais e  
222 são capazes de estimular a eritropoiese por aumentar a produção de unidades formadoras de  
223 colônias eritroides e estimular os progenitores dessas células a sofrerem auto renovação,  
224 podendo aumentar sua formação em até 20 vezes.<sup>33</sup> Isso pode explicar o aumento discreto  
225 dessas células em T15 ( $p>0,05$ ) em todos os grupos. Conforme Fuchs et al<sup>34</sup>, cerca de 35% dos  
226 gatos que apresentaram reticulocitose sem anemia tinham feito uso prévio de glicocorticoides.  
227 Ainda, os glicocorticoides podem ser responsáveis por modificar a migração de leucócitos  
228 conduzindo a um 'leucograma de estresse' que consiste em leucocitose moderada com  
229 neutrofilia madura, linfopenia<sup>11,30</sup>, eosinopenia e/ou monocitose<sup>28,30,31,35,36</sup> como observado em  
230 T15 ( $p<0,05$ ) nos três grupos. A neutrofilia é atribuída à liberação de neutrófilos na medula  
231 óssea, bem como a diminuição da marginalização e diapedese dos neutrófilos nos tecidos.<sup>11</sup> A  
232 inibição do trânsito de neutrófilos para locais de inflamação é um dos principais efeitos anti-  
233 inflamatórios dos glicocorticoides e ocorre devido ao aumento da expressão do gene da  
234 lipocortina que é regulado por esses fármacos.<sup>13,30</sup>

235 A eosinopenia pode ocorrer pela diminuição na liberação pela medula óssea, lise  
236 intravascular, sequestro em alguns órgãos do sistema fagocítico mononuclear e aumento da  
237 migração tissular. Esses efeitos são mediados através da neutralização da histamina circulante,  
238 redução da liberação de histamina pelos mastócitos, e aumento na liberação de diversas  
239 citocinas como resultado da linfólise. Os glicocorticoides ainda podem induzir apoptose de

240 eosinófilos.<sup>27</sup> A linfopenia nem sempre é observada em gatos, porém, no estudo de Lowe et al,<sup>30</sup>  
241 ocorreu em 12 de 14 gatos e foi atribuída a redistribuição de linfócitos para compartimentos  
242 extra vasculares, como a medula óssea.

243 Em relação à albumina, houve aumento em T15 ( $p < 0,05$ ) quando comparado a T0, o que  
244 também já foi observado em outros estudos.<sup>30,31,35,37</sup> Em humanos e ratos, a cortisona pode  
245 estimular a síntese de albumina hepática como um efeito compensatório do catabolismo  
246 inicial,<sup>38</sup> porém, esse aumento também pode estar relacionado a uma eventual leve desidratação  
247 devido a diurese osmótica causada pelos glicocorticoides, conforme preconizado por Lowe et  
248 al.<sup>30</sup>

249 A administração crônica de glicocorticoides pode provocar hiperlipidemia e  
250 hipercolesterolemia, além de uma redistribuição centrípeta da gordura corporal<sup>39</sup>, em  
251 decorrência da diminuição na atividade da lipoproteína lipase (LPS) e aumento na atividade da  
252 lipase hormônio sensível (LSH) no tecido adiposo e no fígado, respectivamente.<sup>40</sup> Os gatos  
253 apresentaram aumento na concentração sérica de colesterol e triglicerídeos<sup>30,35,36</sup> em T15 quando  
254 comparado a T0 ( $p < 0,05$ ) em todos os grupos, não parecendo haver um efeito protetor da  
255 metformina ou do alimento na elevação dos lipídeos plasmáticos. A hiperlipidemia é  
256 considerada um importante indutor de resistência insulínica periférica.<sup>6</sup> Embora não  
257 significativo ( $p > 0,05$ ), o grupo Dieta pareceu apresentar melhor controle dos lipídios em T30  
258 quando comparado ao T0. Apesar dos resultados do estudo não apoiarem esta conclusão, é  
259 possível que o emprego de um alimento para perda de peso e/ou diabetes mellitus, adjuvante a  
260 glicocorticoidoterapia, possa atender de forma mais eficaz as necessidades fisiológicas da  
261 espécie, se comparada a outros alimentos comerciais de manutenção, contribuindo assim para a  
262 manutenção da massa magra e redução da lipólise devido a sua concentração elevada de  
263 proteínas.<sup>25,41,42</sup>

264 Em humanos<sup>43,44</sup> e cães,<sup>45</sup> o uso da metformina concomitantemente ao tratamento do  
265 hipercortisolismo se mostrou eficaz na redução dos níveis de glicemia, colesterol e

266 triglicerídeos, além de reduzir a hiperinsulinemia, resistência insulínica e melhorar a função das  
267 células beta do pâncreas. Nossos resultados mostram maior função de células beta no grupo  
268 exposto à metformina, uma vez que os valores de insulinemia e índice insulínico neste  
269 grupo foram superiores ao grupo Controle. Ainda, os gatos do grupo Metformina foram os que  
270 obtiveram as médias mais altas de colesterol e triglicerídeos em T15, não se observando seu  
271 efeito hipolipemiante, como descrito em humanos e cães. A metformina, assim como outras  
272 biguanidas, tradicionalmente não afeta a secreção de insulina, mas aumenta sua sensibilidade  
273 periférica e hepática.<sup>15,46</sup> O efeito esperado seria de proteção das células beta, através da redução  
274 da glicemia pós prandial pela diminuição da gliconeogênese, aumento da utilização de glicose  
275 periférica e redução da absorção de glicose intestinal, não exercendo efeito direto na função das  
276 células beta pancreáticas.<sup>12,14,47</sup> É importante ressaltar que a dose de metformina utilizada no  
277 estudo (25 mg/gato/q24h) é inferior se comparada à dose indicada para o tratamento da DMF,  
278 que corresponde a 25 - 50 mg/gato/12h.<sup>46,48</sup> A administração de uma dose menor neste estudo  
279 teve por justificativa evitar efeitos colaterais como hipoglicemia, uma vez que os pacientes não  
280 eram diabéticos, além de verificar a possível ação do fármaco na prevenção de alterações  
281 metabólicas relacionadas à resistência insulínica induzida pelos glicocorticoides.

282       Apesar de gatos não apresentarem a isoforma glicocorticoide induzida da FA<sup>49</sup>, o  
283 aumento discreto em T15, porém não significativo ( $p>0,05$ ) observado em nosso estudo, já foi  
284 documentado em outros trabalhos com gatos submetidos a glicocorticoidoterapia,<sup>31,37</sup> porém,  
285 nossos valores não ultrapassaram os limites de referência para a espécie. Assim como visto em  
286 nossos resultados, outros autores<sup>30,35,37</sup> também observaram redução dos índices de creatinina  
287 durante o uso de glicocorticoides, o que pode estar relacionado com a expansão de volume  
288 plasmático mediado pelos seus efeitos, eventualmente ativando receptores mineralocorticoides.  
289 Esses fármacos causam aumento na taxa de filtração glomerular em cães, ratos e humanos,  
290 porém, não há evidências de que isso ocorra nos gatos.<sup>50</sup> Outra hipótese diz respeito a uma  
291 fração da taxa de creatinina estar ligada a creatina muscular, e sua diminuição pode estar

292 relacionada aos efeitos catabólicos dos glicocorticoides nos músculos.<sup>30</sup> Contudo, não  
293 identificou-se variações importantes de peso ou índice de massa muscular dos pacientes ao  
294 longo do estudo.

295 Apesar de os gatos serem considerados resistentes a muitos dos efeitos adversos da  
296 terapia com glicocorticoides,<sup>13</sup> conforme o consenso de manejo do DMF,<sup>2</sup> esses fármacos estão  
297 listados como de risco para indução de resistência à insulina e, conseqüentemente,  
298 desenvolvimento de DM. No nosso estudo, essa informação se comprova através da alteração  
299 dos índices glicêmicos com o aumento da secreção de insulina, do índice insulinogênico e do  
300 índice HOMA-R em todos os grupos em T15 ( $p < 0,05$ ). Isso mostra que houve resistência à  
301 insulina nos gatos devido a aplicação de uma dose única de metilprednisolona, quando  
302 comparados T0 e T15. Os efeitos dos glicocorticoides na homeostasia da glicose são complexos e  
303 ainda não totalmente elucidados, mas estão diretamente relacionados à frequência de uso e  
304 doses.<sup>39</sup> Os principais mecanismos pelos quais os glicocorticoides produzem hiperglicemia são:  
305 (1) aumento da gliconeogênese hepática pela estimulação da glicogênio sintetase;<sup>27,39</sup> (2) redução  
306 da sensibilidade periférica à insulina principalmente por inibição de GLUT-4<sup>13,27,39</sup> e (3) estímulo  
307 da lipólise que gera aumento dos ácidos graxos livres.<sup>27,39</sup> Essa tendência à hiperglicemia é  
308 contrabalanceada pelo aumento na secreção de insulina,<sup>27</sup> a qual pode levar a exaustão das  
309 células beta pancreáticas.<sup>39</sup> Atualmente, sabe-se que cerca de 80% a 90% dos felinos com  
310 hipercortisolismo espontâneo apresentam DM concomitante em decorrência da resistência  
311 insulínica.<sup>29,28,51</sup>

312 Em relação aos efeitos adversos, 17,8% (5/28) dos gatos apresentaram espirros durante o  
313 uso da metilprednisolona. Esse mesmo efeito foi observado no estudo de Lappin; Roycroft<sup>32</sup>,  
314 que avaliou se o uso da ciclosporina possuía algum efeito na recrudescência viral em gatos  
315 previamente infectados por herpes vírus tipo I. Nenhum paciente deste estudo foi testado para  
316 presença do vírus ou desenvolveu sinais clínicos mais graves e, ao final dos 30 dias, não  
317 apresentavam mais espirros.

318           Embora seja um fármaco bem tolerado pelos gatos, os glicocorticoides podem induzir  
319 alterações importantes na espécie, sendo um conhecido fator de risco para o desenvolvimento  
320 de DMF.<sup>7,9,13</sup> Frente a isso, sugere-se que cuidados sejam tomados durante o seu uso em gatos,  
321 especialmente em animais pertencentes aos grupos de risco para desenvolvimento da  
322 enfermidade, como machos castrados, pacientes obesos, sedentários ou que vivem em ambiente  
323 *indoor*.<sup>7,8</sup>

324

### 325 **Conclusão**

326           Uma única dose de metilprednisolona mostrou ser suficiente para desencadear alterações  
327 nas avaliações da bioquímica sérica e índices de resistência à insulina em gatos. Tanto a  
328 metformina quanto o alimento utilizado nesse estudo, não mostraram eficácia como fatores de  
329 proteção à resistência insulínica causada pela metilprednisolona. No entanto, o uso de um  
330 alimento adjuvante para perda de peso e DM parece ser um possível fator preventivo contra a  
331 obesidade e dislipidemia causada pelos glicocorticoides, e, dadas suas características  
332 nutricionais, pode ser recomendado como uma estratégia preventiva à DMF em pacientes sob  
333 glicocorticoidoterapia prolongada.

334 **Agradecimentos:** À coordenadora científica da Empresa Total Alimentos ADM Bárbara Benitez,  
335 à Dra. Priscila Viau Furtado do laboratório PROVet/SP e à Dra. Stella de Faria Valle do  
336 laboratório LACVet/UFRGS.

337

338 **Conflitos de interesse:** A Dieta Equilíbrio O&D® (Total Alimentos ADM) foi utilizada no  
339 estudo, sendo fornecida pela Empresa, que também financiou os exames laboratoriais dos  
340 pacientes do projeto. Os autores AG Pöppel e FAV da Costa receberam recursos financeiros da  
341 empresa para execução do estudo, a partir de um convênio realizado entre a empresa e a  
342 Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

343

344 **Financiamento:** O estudo recebeu recursos financeiros da Empresa Total Alimentos ADM para  
345 o desenvolvimento.

346

347 **Aprovação ética e consentimento:** Este trabalho envolveu o uso de animais experimentais e,  
348 portanto, o estudo teve aprovação ética de um comitê estabelecido conforme indicado no  
349 manuscrito. O consentimento para os procedimentos realizados foi obtido por escrito de todos  
350 os tutores dos animais descritos neste trabalho. Para quaisquer animais ou seres humanos  
351 identificáveis nesta publicação, o consentimento informado para seu uso na publicação foi  
352 obtido das pessoas envolvidas.

353 **Referências bibliográficas**

- 354 1. Nelson RW, Reusch CE. **Animal model of disease Classification and etiology of**  
355 **diabetes in dogs and cats.** *J Endocrinology* 2014; 222: 1-9.  
356
- 357 2. Sparkes AH, Camon M, Church D, et al. **ISFM Consensus Guidelines on the Practical**  
358 **Management of Diabetes Mellitus in Cats.** *J Feline Med Surg* 2015; 17: 235-250.  
359
- 360 3. Gilor CSJM, Niessen E, Furrow E, et al. **What's in a Name? Classification of Diabetes**  
361 **Mellitus in Veterinary Medicine and Why It Matters.** *J Vet Intern Med* 2016; 30: 927-  
362 940.  
363
- 364 4. Pöppel AG. **Atualização no Manejo da Diabetes.** In: Associação Nacional de Clínicos  
365 Veterinários de Pequenos Animais. PROMOVET Pequenos Animais: Programa de  
366 Atualização em Medicina Veterinária: Ciclo 3. Porto Alegre: Artmed Panamericana,  
367 2017; 9-87.  
368
- 369 5. Behrend E, Holford A, Lathan P, et al. **2018 AAHA Diabetes Management Guidelines**  
370 **for Dogs and Cats.** *Vet Pract Guidelines – J Am Anim Hosp Assoc* 2018; 54: 1-21.  
371
- 372 6. Reusch EE. **Feline Diabetes mellitus.** In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, et al.  
373 **Canine and Feline Endocrinology.** 4<sup>th</sup> ed. Missouri: Elsevier, 2015, pp 258-314.  
374
- 375 7. Ohlund M, Egenvall A, Fall T, et al. **Environmental Risk Factors for Diabetes Mellitus**  
376 **in Cats.** *J Vet Intern Med* 2017; 31: 29-35.  
377

- 378 8. Lederer R, Rand J, Hughes IP, et al. **Chronic or recurring medical problems, dental**  
379 **disease, repeated corticosteroid treatment and lower physical activity are associated**  
380 **with diabetes in Burmese cats** (abstract). *J Vet Intern Med* 2003; 17: 433.  
381
- 382 9. Rand JS, Fleeman LM, Farrow HA et al. **Canine and feline diabetes mellitus: Nature or**  
383 **nurture?** *J Nutrition* 2004; 134: 2072-2080.  
384
- 385 10. Center SA. **Feline hepatic lipidosis.** *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2005; 35: 225-  
386 269.  
387
- 388 11. Cohn LA. **Glucocorticosteroids as immunosuppressive agents.** *Semin Vet Med Surg*  
389 *(Small Animal)* 1997; 12: 150-156.  
390
- 391 12. Papich MG. **Manual Saunders Terapêutico Veterinário.** 2<sup>nd</sup> ed. São Paulo: Medvet,  
392 2009, pp 466-469.  
393
- 394 13. Lowe AD, Campbell KL, Graves T. **Glucocorticoids in the cat.** *J comp ESVD and ACVD*  
395 2008; 19: 340-347  
396
- 397 14. Cowan SM, Bunch SE. **Oral Antidiabetic Drugs for Cats.** *Compend Contin Educ Pract Vet*  
398 *Small Anim/Exotics* 2001; 23: 633-642.  
399
- 400 15. Heller JB. **Metformin overdose in dogs and cats -Peer-Reviewed.** *Toxicology Brief. Vet*  
401 *Medicine* 2007: 231-234.  
402

- 403 16. Santomauro ACJ, Ugolini MR, Santomauro AT, et al. **Metformina e AMPK: Um Antigo**  
404 **Fármaco e Uma Nova Enzima no Contexto da Síndrome Metabólica.** *Arquivo Brasileiro*  
405 *de Endocrinologia e Metabologia* 2008; 52: 120-125.  
406
- 407 17. TOTAL ALIMETOS S.A. 2019 Site:  
408 [https://www.equilibriototalalimentos.com.br/gatos/equilibrio-veterinary/equilibrio-](https://www.equilibriototalalimentos.com.br/gatos/equilibrio-veterinary/equilibrio-gatos-obesity-diabetic-2.html)  
409 [gatos-obesity-diabetic-2.html](https://www.equilibriototalalimentos.com.br/gatos/equilibrio-veterinary/equilibrio-gatos-obesity-diabetic-2.html). Acesso em 05 de maio de 2019.  
410
- 411 18. Matthews D, Hosker JP, Rudenski AS, et al. **Homeostasis model assessment: insulin**  
412 **resistance and  $\beta$ -cell function from fasting glucose and insulin concentrations in**  
413 **man.** *Diabetologia*, 1985; 28: 412-419.  
414
- 415 19. Van Den Broek AHM, Stafford WL. **Epidermal and hepatic glucocorticoid receptors in**  
416 **cats and dogs.** *Res Vet Sci* 1992; 52: 312-315.  
417
- 418 20. Lien Y, Huang H, Chang P. **Iatrogenic Hyperadrenocorticism in 12 Cats.** *J Am Anim*  
419 *Hosp Assoc* 2006; 42: 414-423.  
420
- 421 21. Feldman EC, Nelson RW. **Hyperadrenocorticism (Cushing's syndrome).** In: Canine  
422 and Feline Endocrinology and Reproduction. 2<sup>nd</sup> ed. Saunders: Philadelphia, 1996, pp  
423 187-265.  
424
- 425 22. Viana FAB. **Guia Terapêutico Veterinário.** 4<sup>th</sup> ed. Lagoa Santa: Gráfica e Editora CEM  
426 Ltda, 2019, pp 278-280.  
427

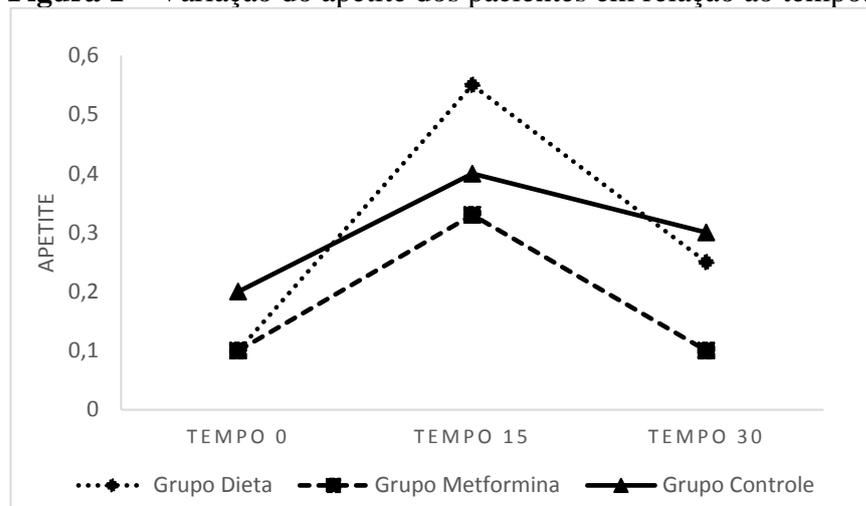
- 428 23. Scarlett JM, Donoghue S. **Associations between body condition and disease in cats.** *J*  
429 *Am Vet Med Assoc* 1998; 212: 1725-1731.
- 430
- 431 24. Appleton DJ, Rand JS, Sunvold GD. **Insulin sensitivity decreases with obesity, and**  
432 **lean cats with low insulin sensitivity are at greatest risk of glucose intolerance with**  
433 **weight gain.** *J Feline Med Surg* 2001; 3: 211-228
- 434
- 435 25. Kley S, Hoenig M, Glushka J, et al. **The impact of obesity, sex, and diet on hepatic**  
436 **glucose production in cats.** *Am J Physiol* 2009; 296: 936-943.
- 437
- 438 26. Verbrugghe A, Hesta M. **Review Cats and Carbohydrates: The Carnivore Fantasy?** *Vet*  
439 *Scienc* 2017; 4: 1-22
- 440
- 441 27. González FHD, Silva SC. **Introdução à Bioquímica Clínica Veterinária.** 3<sup>th</sup> ed. Porto  
442 Alegre: UFRGS, 2017, pp 213-306.
- 443
- 444 28. Boland L, Barrs V. **Peculiarities of Feline Hyperadrenocorticism – update on**  
445 **diagnosis and treatment.** *J Feline Med Surg* 2017; 19: 933-947.
- 446
- 447 29. Ferasin L. **Case Report - Iatrogenic hyperadrenocorticism in a cat following a short**  
448 **therapeutic course of methylprednisolone acetate.** *J Feline Med Surg* 2001; 3: 87-93.
- 449
- 450 30. Lowe AD, Campbell KL, Barger A, et al. **Clinical, clinicopathological and histological**  
451 **changes observed in 14 cats treated with glucocorticoids.** *Vet Res* 2008b; 162: 777-783.
- 452

- 453 31. Ganz EC, Griffint CE, Keys DA, et al. **Evaluation of methylprednisolone and**  
454 **triamcinolone for the induction and maintenance treatment of pruritus in allergic**  
455 **cats: a double-blinded, randomized, prospective study.** *Vet Dermatology* 2012; 23: 372-  
456 387.
- 457
- 458 32. Lappin MR, Roycroft LM. **Effect of ciclosporin and methylprednisolone acetate on**  
459 **cats previously infected with feline herpesvirus 1.** *J Feline Med Surg* 2015; 17: 353-358.
- 460
- 461 33. Flygare J, Estrada VR, Shin C, et al. **HIF1 $\alpha$  synergizes with glucocorticoids to promote**  
462 **BFU-E progenitor self-renewal.** *Blood* 2011; 117: 3435-3444.
- 463
- 464 34. Fuchs J, Mortiz A, Grubendorf E, et al. **Reticulocytosis in non-anemic cats and dogs.** *J*  
465 *Small Anim Pract* 2018; 59: 480-489.
- 466
- 467 35. Khelik AI, Berger DJ, Mochel JP, et al. **Clinicopathologic, hemodynamic, and**  
468 **echocardiographic effects of short-term oral administration of anti-inflammatory**  
469 **doses of prednisolone to systemically normal cats.** *Am J Vet Res* 2019; 80: 743-755.
- 470
- 471 36. Sohn J, Gruber T, Brown GM. **Retrospective Study on the Effects of Long-Term Use of**  
472 **Methylprednisolone Acetate on the Blood Work of 25 Cats.** *J Am Anim Hosp Assoc*  
473 2019; 55: 23-28.
- 474
- 475 37. Sharkey LC, Poyngan T, Tobias AH, et al. **Effects of a single injection of**  
476 **methylprednisolone acetate on serum biochemical parameters in 11 cats.** *Vet Clin*  
477 *Pathology* 2007; 36: 184-187.
- 478

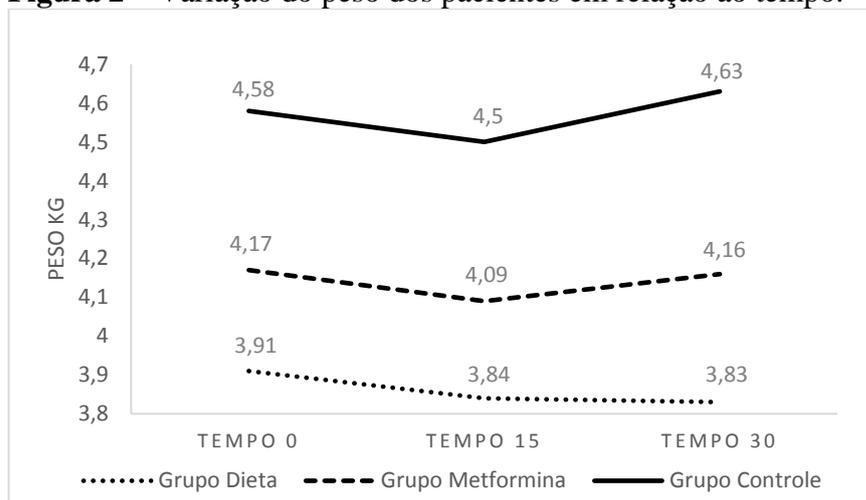
- 479 38. Rothschild MA, Schreiber SS, Oratz M, et al. **The effects of adrenocortical hormones**  
480 **on albumin metabolism studied with albumin-i<sup>13</sup>1**. *J Clin Invest* 1958; 37: 1229-1235.  
481
- 482 39. Suh S, Park MK. **Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: An Important but**  
483 **Overlooked Problem**. *Endocrinology and Metabolism* 2017; 32: 180-189.  
484
- 485 40. Guyton AC, Hall JE. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11<sup>th</sup> ed. Rio de Janeiro: Elsevier,  
486 2006, pp 1264.  
487
- 488 41. Sturgess K, Hurley KJ. **Nutrition and Welfare**. In: Rochlitz I. *The Welfare of Cats*. 1<sup>st</sup> ed.  
489 Netherlands: Springer, 2005; pp 227-258.  
490
- 491 42. Hora AS, Hagiwara MK. **A importância dos aminoácidos na nutrição dos gatos**  
492 **domésticos**. *Clínica Veterinária* 2010; 15: 30-42.  
493
- 494 43. Ishibashi C, Yasuda T, Matsuoka T, et al. **A case of glucocorticoid-induced diabetes in**  
495 **which the efficacy between sitagliptin and metformin was compared**. *Diabetology*  
496 *International* 2015; 7: 89-94.  
497
- 498 44. Seelig E, Meyer S, Timper L, et al. **Metformin prevents metabolic side effects during**  
499 **systemic glucocorticoid treatment**. *European J Endocrinology* 2017; 176: 349-358.  
500
- 501 45. Miceli DD, Vidal PN, Batter MF, et al. **Metformin reduces insulin resistance and the**  
502 **tendency toward hyperglycaemia and dyslipidaemia in dogs with**  
503 **hyperadrenocorticism**. *Open Vet J* 2018; 8: 193-199.  
504

- 505 46. Palm CA, Feldman EC. **Oral hypoglycemics in cats with diabetes mellitus.** *Vet Clin*  
506 *North Am Small Anim Pract* 2013; 43: 407-415.
- 507
- 508 47. Rosendale M. **Diabetes medications.** In: Plumlee KH. *Clinical veterinary toxicology.* St.  
509 Louis, Mo: Mosby, 2004, pp 316-318.
- 510
- 511 48. Nelson RW, Spann D, Elliott D, et al. **Evaluation of the oral antihyperglycemic drug**  
512 **metformin in normal and diabetic cats.** *J Vet Intern Med*, 2004; 18: 18-24.
- 513
- 514 49. Odent E, Marynissen S, Stock E, et al. **Diabetes mellitus and hypercortisolism in a cat**  
515 **– case report.** *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 2018; 87: 207-215.
- 516
- 517 50. Van Acker BAC, Prummel MF, Weberc JA, et al. **Effect of Prednisolone on Renal**  
518 **Function in Man.** *Nephron* 1993; 65: 254-259.
- 519
- 520 51. Valentin SY, Cortright CC, Nelson RW, et al. **Clinical Findings, Diagnostic Test**  
521 **Results, and Treatment Outcome in Cats with Spontaneous Hyperadrenocorticism:**  
522 **30 Cases.** *J Vet Intern Med* 2014; 28: 481-487.
- 523

**Figura 1** – Variação do apetite dos pacientes em relação ao tempo.



**Figura 2** – Variação do peso dos pacientes em relação ao tempo.



**Tabela 1** – Médias dos parâmetros de hemograma e bioquímica sérica avaliados em relação aos grupos Dieta, Metformina e Controle no Tempo 0 (zero), Tempo 15 e Tempo 30.

Parâmetros avaliados	Tempo	Grupo Dieta	Grupo Metformina	Grupo Controle	Referência
Eritrócitos ( $10^6/\mu\text{L}$ )	T0	8,7 ( $\pm 1,9$ )	8,5 ( $\pm 1,7$ )	8,8 ( $\pm 1,8$ )	5-10,5
	T15	9,1 ( $\pm 2,7$ )	9,1 ( $\pm 1,3$ )	9,2 ( $\pm 2$ )	
	T30	8,8 ( $\pm 2,8$ )	9,2 ( $\pm 2,1$ )	9,3 ( $\pm 1,8$ )	
Hemoglobina (g/dL)	T0	12,4 ( $\pm 2,4$ )	11,5 ( $\pm 2,1$ )	12,4 ( $\pm 2,5$ )	8-15
	T15	13,2 ( $\pm 3,1$ )	12,5 ( $\pm 1,3$ )	13,2 ( $\pm 2,2$ )	
	T30	13,3 ( $\pm 3,2$ )	12,5 ( $\pm 2,8$ )	13,1 ( $\pm 1,9$ )	
Hematócrito (%)	T0	38 ( $\pm 7$ )	35 ( $\pm 6$ )	37 ( $\pm 7$ )	24-45
	T15	39 ( $\pm 8$ )	38 ( $\pm 7$ )	40 ( $\pm 6$ )	
	T30	39 ( $\pm 8$ )	37 ( $\pm 8$ )	39 ( $\pm 5$ )	
Leucócitos ( $10^3/\mu$ )	T0	15,0 ( $\pm 7,7$ )	12,4 ( $\pm 7,7$ )	10,3 ( $\pm 3,4$ )	5-19,5
	T15	14,1 ( $\pm 9,1$ )	10,7 ( $\pm 3,8$ )	11,6 ( $\pm 3,8$ )	
	T30	14,4 ( $\pm 10,5$ )	9,7 ( $\pm 4,3$ )	9,7 ( $\pm 3,6$ )	
Neutrófilos maduros ( $10^3/\mu$ )	T0	6,7 ( $\pm 0,9$ )	6,6 ( $\pm 0,9$ )	7,2 ( $\pm 0,6$ )	2,5-12,5
	T15	7,6 ( $\pm 0,7$ )*	7,2 ( $\pm 0,7$ )*	7,9 ( $\pm 0,9$ )*	
	T30	7,4 ( $\pm 0,7$ )	6,1 ( $\pm 0,4$ )	7,3 ( $\pm 0,7$ )	
Eosinófilos ( $10^3/\mu$ )	T0	0,5 ( $\pm 0,02$ )	0,6 ( $\pm 0,02$ )	0,9 ( $\pm 0,04$ )	0,1-1,5
	T15	0,3 ( $\pm 0,01$ )*	0,5 ( $\pm 0,01$ )*	0,2 ( $\pm 0,004$ )*	
	T30	0,6 ( $\pm 0,02$ )	0,8 ( $\pm 0,06$ )	0,6 ( $\pm 0,02$ )	
Linfócitos ( $10^3/\mu$ )	T0	2,3 ( $\pm 0,3$ )	2,4 ( $\pm 0,2$ )	1,6 ( $\pm 0,1$ )	1,5-7,0
	T15	1,6 ( $\pm 0,1$ )*	1,8 ( $\pm 0,18$ )*	1,4 ( $\pm 0,1$ )*	
	T30	1,4 ( $\pm 0,1$ )	2,6 ( $\pm 0,2$ )	1,6 ( $\pm 0,1$ )	
Albumina (g/L)	T0	30,7 ( $\pm 5$ )	29,6 ( $\pm 4,1$ )	30,9 ( $\pm 4,2$ )	21-33
	T15	34,7 ( $\pm 4,6$ )*	33,3 ( $\pm 4$ )*	32,2 ( $\pm 3,8$ )*	
	T30	32,2 ( $\pm 4,2$ )	32,2 ( $\pm 4$ )	31,7 ( $\pm 2,5$ )	
FA (U.I./L)	T0	34,2 ( $\pm 16,6$ )	40,1 ( $\pm 17,6$ )	37,3 ( $\pm 15,6$ )	< 93
	T15	39,4 ( $\pm 26,5$ )	42,2 ( $\pm 16$ )	49,4 ( $\pm 19,6$ )	
	T30	35,6 ( $\pm 14,9$ )	37,8 ( $\pm 13$ )	36,2 ( $\pm 9,5$ )	
ALT (U.I./L)	T0	27,3 ( $\pm 24,1$ )	33,4 ( $\pm 16,4$ )	56,2 ( $\pm 18,6$ )	< 83
	T15	38,9 ( $\pm 34,6$ )	42,3 ( $\pm 16,4$ )	54,8 ( $\pm 20,6$ )	
	T30	48,9 ( $\pm 57,3$ )	41,2 ( $\pm 10$ )	46,8 ( $\pm 20,6$ )	
Creatinina (mg/dL)	T0	1,4 (0,3 $\pm$ )	1,5 ( $\pm 0,5$ )	1,3 ( $\pm 0,3$ )	0,8-1,8
	T15	1,1 (0,5 $\pm$ )	1,1 ( $\pm 0,2$ )*	1,3 ( $\pm 0,4$ )*	
	T30	1,01 ( $\pm 0,4$ )	1,5 ( $\pm 0,5$ )	1,3 ( $\pm 0,5$ )	
Uréia (mg/dL)	T0	52,8 ( $\pm 11,8$ )	56,1 ( $\pm 18,5$ )	61,8 ( $\pm 15,6$ )	32-54
	T15	58,2 ( $\pm 14$ )	66,2 ( $\pm 21,8$ )	62,6 ( $\pm 21$ )	
	T30	52,00 ( $\pm 14,9$ )	69 ( $\pm 48,9$ )	57,2 ( $\pm 18,3$ )	
Colesterol (mg/dL)	T0	132,3 (30,6 $\pm$ )	115,8 ( $\pm 16,5$ )	119 ( $\pm 29,6$ )	95-130
	T15	136,4 (38,1 $\pm$ )*	149,1 ( $\pm 30,9$ )*	137,9 ( $\pm 34,6$ )*	
	T30	122,3 (35 $\pm$ )	126,8 ( $\pm 35$ )	118,3 ( $\pm 31$ )	
Triglicérides (mg/dL)	T0	60,5 ( $\pm 39,1$ )	57,7 ( $\pm 37,7$ )	46 ( $\pm 17,7$ )	25-133
	T15	91,3 ( $\pm 37,6$ )*	123,1 ( $\pm 94,3$ )*	98,40 ( $\pm 66,8$ )*	
	T30	51 ( $\pm 32$ )	80 ( $\pm 72,3$ )	72,6 ( $\pm 80,8$ )	
Frutosamina ( $\mu\text{mol/L}$ )	T0	241 ( $\pm 70,7$ )	267,7 ( $\pm 77,6$ )	267,3 ( $\pm 113$ )	219-347
	T15	275,6 ( $\pm 75$ )	222,4 ( $\pm 50,7$ )	221,8 ( $\pm 41$ )	
	T30	259,1 ( $\pm 68,2$ )	215,6 ( $\pm 47,5$ )	216,9 ( $\pm 45,5$ )	

\*Efeito tempo significativo ( $p < 0,05$ ); ALT: Alanina aminotransferase; FA: Fosfatase alcalina; T0: tempo zero; T15: tempo 15; T30: tempo 30.

**Tabela 2** – Médias dos parâmetros de glicemia, mensurações de insulina e índices glicêmicos, avaliados em relação aos grupos Dieta, Metformina e Controle no Tempo 0 (zero), Tempo 15 e Tempo 30.

Parâmetros avaliados	Tempo	Grupo Dieta	Grupo Metformina	Grupo Controle	Referência
Glicose (mg/dL)	T0	141,1 (±64,7)	131,8 (±37,8)	123,8 (±37,5)	73-134
	T15	160,6 (±100)	132,1 (±37,9)	144,1 (±46)	
	T30	146,9 (±73)	121,6 (±35,2)	121,8 (±21,2)	
Insulina (µU/mL)	T0	3,8 (±2,9)	4 (±2,8)*	3,6 (±2,6)	4,0-15,0
	T15	5,2 (±4)*	9,2 (±5,6)*†	4,3 (±2,6)†	
	T30	4,5 (±3,2)	4,7 (±2,9)*	4,7 (±3,4)	
Índice Insulinogênico	T0	0,03 (±0,03)	0,03(±0,02)*	0,03 (±0,03)	< 0,23
	T15	0,04 (±0,02)	0,07 (±0,04)*†	0,03 (±0,02)†	
	T30	0,04 (±0,03)	0,04 (±0,02)*	0,04 (±0,04)	
RI:GC	T0	5,2 (±5,9)	4,4 (±4,3)	4,7 (±4,1)	
	T15	6 (±4)	10 (±6,6)	4,5 (±3,3)	
	T30	5,1 (±5,3)	5,7 (±4,4)	6 (±5,9)	
HOMA – B	T0	45,3 (±69)	27,7 (±32,4)	35,4 (±34,2)	
	T15	43,9 (±37,9)	65,6 (±55,6)	29 (±25)	
	T30	34,2 (±41,5)	46,74 (±56,8)	41 (±52)	
HOMA – R	T0	1,1 (±0,6)	1,3 (±0,8)	1 (±0,6)	
	T15	2 (±2,6)*	3 (±2,2)*	1,5 (±0,9)*	
	T30	1,6 (±1,2)	1,4 (±1)	1,3 (±)	

\*Efeito tempo significativo ( $p < 0,05$ ); †Efeito grupo X tempo significativo ( $p < 0,05$ ); RG:IC: Relação Insulina:Glicose Corrigida; HOMA-B: *Homeostaticmodel assessment – beta cellfunction*; HOMA-R: *Homeostaticmodel assessment – insulinresistance*; T0: tempo zero; T15: tempo 15; T30: tempo 30.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora seja um fármaco bem tolerado pelos gatos, os glicocorticoides podem induzir alterações importantes na espécie, principalmente em relação à resistência insulínica, sendo um fator de risco para o desenvolvimento de DMF. Uma vez que uma única dose de metilprednisolona (20 mg/gato) já é o suficiente para desencadear essas reações, cuidados devem ser tomados ao prescrever metilprednisolona, especialmente em grupos de risco para desenvolvimento de DMF como machos castrados, pacientes obesos, sedentários ou que vivem em ambiente indoor. Apesar disso, o uso do acetato demetilprednisolona trouxe benefícios em todos os pacientes conforme às doenças de base apresentadas e a melhora dos sinais clínicos ocorreu dentro de dois a quatro dias a partir da aplicação.

Nesse estudo, tanto a metformina quanto a dieta, não mostraram eficácia como fator de proteção à resistência insulínica causada pela metilprednisolona. No entanto, o uso de uma dieta para perda de peso parece ser um possível fator preventivo contra a obesidade e dislipidemia causada pelos glicocorticoides, e dada suas características nutricionais podem ser recomendadas em pacientes sob glicocorticoidoterapia. Estudos prospectivos de longo prazo com pacientes recebendo administrações repetidas de metilprednisolona seriam necessários para comprovação do impacto positivo da dieta para perda de peso como fator preventivo contra DMF associada ao uso de glicocorticoides.

## 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APPLETON, D. J.; RAND, J. S.; SUNVOLD, G. D. Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at greatest risk of glucose intolerance with weight gain. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 3, n. 4, p. 211–228, Dec. 2001

AUGUST, J. R. Doenças Endócrinas e Metabólicas. In: \_\_\_\_\_. **Medicina Interna de Felinos**. 6ª ed. Elsevier: Saunders, 2011, Cap. 26-27, p. 275 – 296.

BEHREND, E. N.; KEMPPAINEN, R. J. Glucocorticoid therapy: pharmacology, indications, and complications. **Veterinary Clinical North American Small Animal Practice**, v. 27, n. 2, p. 187-213, Mar. 1997.

BEHREND, E.; HOLFORD, A.; LATHAN, P.; RUCINSKY, R. SCHULMAN, R. 2018 AAHA Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats. **Veterinary Practice Guidelines – Journal American Animal Hospital Association**, v. 54, n. 1, p. 1-21, Jan/Feb.2018.

BENNETT, N.; GRECO, D.S.; PETERSON, M.E.; KIRK, C.; MATHES, M.; FETTMAN, M. J. Comparison of a low carbohydrate-low fiber diet and a moderate carbohydrate-high fiber diet in the management of feline diabetes mellitus. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 8, n. 2, p. 73-84, Apr. 2006.

BOLAND, L.; BARRS, V. Peculiarities of Feline Hyperadrenocorticism – update on diagnosis and treatment. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 19, n. 9, p. 933-947, Sep. 2017.

BRENNAN, C. L.; HOENIG, M.; FERGUSON, D. C. GLUT4 but not GLUT1 expression decreases early in the development of feline obesity. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 26, n. 4, p. 291–301, May. 2004.

CARCIOFI, A. C. Fontes de proteína e carboidratos para cães e gatos. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Jaboticabal - SP, v. 37, n. spe, p. 28-41, 2008.

CENTER, S. A. Feline hepatic lipidosis. **Veterinary Clinical North American Small Animal Practice**, v. 35, n. 1, p. 225-269, Jan. 2005.

COHN, L. A. Glucocorticosteroids as immunosuppressive agents. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**, v. 12, n. 3, p. 150-156, 1997.

COHN, L. A. Glucocorticoid therapy. In: \_\_\_\_\_. ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. eds. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2005, p. 503 - 508.

COLAGIURI, S.; MILLER, J. B. The “Carnivore Connection” – evolutionary aspects of insulin resistance. **European Journal of Clinical Nutrition**. v. 56, p. 30-35, 2002.

COSTACOU, T.; MAYER-DAVIS, E. J.; Nutrition and prevention of type 2 diabetes. **Annual Review of Nutrition**, v. 23, p. 147-170, Feb. 2003.

COWAN, S. M.; BUNCH, S. E. Oral Antidiabetic Drugs for Cats. **Compendium Small Animal/Exotics**, v. 23, n. 7, p. 633 – 642, Jul. 2001.

CRENSHAW, K. L.; PETERSON, M. E. Pretreatment clinical and laboratory evaluation of cats with diabetes mellitus: 104 cases (1992–1994). **Journal American Veterinary Medicine Association**, v. 209, n. 5, p. 943-949, Sep. 1996.

ELLENHORN, M. J. Drugs. In:\_\_\_\_\_. ELLENHORN, M. J. **Medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning**. 2 ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 1997, p. 728-731.

FARROW, H. A.; RAND, J. M; MORTON, C. A.; O'LEARY; SUNVOLD. Effect of Dietary Carbohydrate, Fat, and Protein on Postprandial Glycemia and Energy Intake in Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p. 1121-1135, May. 2013.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Hyperadrenocorticism (Cushing's syndrome). In: **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction**. 2<sup>nd</sup> ed. Saunders: Philadelphia,1996, pp 187–265.

FERASIN, L. Case Report - Iatrogenic hyperadrenocorticism in a cat following a short therapeutic course of methylprednisolone acetate. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 3, p. 87-93, Mar. 2001.

FLYGARE, J.; ESTRADA, V. R.; SHIN, C.; GUPTA, S.; LODISH, H. F. HIF1 $\alpha$  synergizes with glucocorticoids to promote BFU-E progenitor self-renewal. **Blood**, v. 117, n. 12, p. 3435-3444, Mar. 2011.

FRANK, G.; ANDERSON, W.; PAZAK, H.; HODGKINS, E.; BALLAM, J.; LAFLAMME, D. Use of a high-protein food in the management of feline diabetes mellitus. **Veterinary Therapeutics**, v. 2, n. 3, p. 238-246, Summer, 2001.

FUCHS, J.; MORTIZ, A.; GRUBENDORF, E.; LECHNER, J.; NEUERER, F.; NICKEL, R.; SCHWEDES, C.; DENICOLA, D. B.; RUSSEL, J. BAUER, N. Reticulocytosis in non-anemic cats and dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 59, n. 8, p. 480-489, Mar. 2018.

GANZ, E. C.; GRIFFINT, C. E.; KEYS, D. A.; FLATGARD, T. A. Evaluation of methylprednisolone and triamcinolone for the induction and maintenance treatment of pruritus in allergic cats: a double-blinded, randomized, prospective study. **Veterinary Dermatology**, v. 23, n. 5, p. 387-e72, Apr. 2012.

GILOR, C. S. J. M.; NIESSEN, E.; FURROW, E.; DIBARTOLA, S. P. What's in a Name? Classification of Diabetes Mellitus in Veterinary Medicine and Why It Matters. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, p. 927-940, May. 2016.

GODOY, M. R. C.; SWANSON, K. S. Companion Animals Symposium: nutrigenomics: using gene expression and molecular biology data to understand pet obesity. **Journal of Animal Science**, v. 91, n. 6, p. 2949-2964, Jun. 2013.

GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. **Introdução à Bioquímica Clínica Veterinária**. 3 ed. Porto Alegre: UFRGS, p. 213-306, cap. 5, 2017.

GOTTLIEB, S.; RAND, J. S.; MARSHALL, R.; MORTON, J. Glycemic Status and Predictors of Relapse for Diabetic Cats in Remission. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 1, p. 184-192, Jan. 2015.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006, p. 1264.

HELLER, J. B. Metformin overdose in dogs and cats. Peer-Reviewed, Toxicology Brief. **Veterinary Medicine**, Illinois, p. 231-234, Apr. 2007.

HEWSON-HUGHES, A. K.; GILHAM, M.; UPTON, S.; COLYER, A.; BUTTERWICK, R.; MILLER, A. T. The effect of dietary starch level on post-prandial glucose and insulin concentration in cats and dogs. **Brazil Journal Nutrition**, v. 106, suppl. 1, p. 105-109, Oct. 2011.

HOENIG, M.; FERGUSON, D. C. Impairment of glucose tolerance in hyperthyroid cats. **Journal Endocrinology**, v. 121, n. 2, p. 249-251, May. 1989

HOFFMAN-JAGIELSKA, M.; WINNICKA, A.; JAGIELSKI, D.; LECHOWSKI, R. Influence of dexamethasone on some cellular aspects of the immune system in cats. **Veterinary Research Communication**, v. 27, n. 8, p. 643-652, Dec. 2003.

HORA, A. S.; HAGIWARA, M. K. A importância dos aminoácidos na nutrição dos gatos domésticos. **Clínica Veterinária**, São Paulo, v. 15, n. 84, p. 30-42, 2010.

HUTLEY, L.; PRINS, J. B. Fat as an endocrine organ: relation to the metabolic syndrome. **American Journal of Medical Sciences**, v. 330, n. 6, p. 280-289, Dec. 2005.

ISHIBASHI, C.; YASUDA, T.; MATSUOKA, T.; HIRAI, K.; SAKAMOTO, F.; KITAMURA, T.; KOZAWA, J.; OTSUKI, M.; FUNAHASHI, T.; IMAGAWA, A.; KANETO, H.; SHIMOMURA, I. A case of glucocorticoid-induced diabetes in which the efficacy between sitagliptin and metformin was compared. v. 7, n. 1, p. 89-94, Mar. 2015.

JOHNSON, K. H.; O'BRIEN, T. D.; BETSHOL, C.; WESTERMARK, P. Islet amyloid polypeptide: mechanisms of amyloidogenesis in the pancreatic islets and potential roles in diabetes mellitus. **Laboratory Investigation**, v. 66, n. 5, p. 522-535, May. 1992.

KHELIK, A. I.; BERGER, D. J.; MOCHEL, J. P.; SEO, Y. J.; PALERME, J. S.; WARE, W. A.; WARD, J. L. Clinicopathologic, hemodynamic, and echocardiographic effects of short-term oral administration of anti-inflammatory doses of prednisolone to systemically normal cats. **American Journal Veterinary Research**, v. 80, n. 8, p. 743-755 Aug. 2019.

KLEY, S.; HOENIG, M.; GLUSHKA, J.; JIN, E. S.; BURGESS, S. C.; WLADRON, M.; JORDAN, E. T.; PRESTEGARD, J. H.; FERGUSON, D. C.; WU, S.; OLSON, D.

E. The impact of obesity, sex, and diet on hepatic glucose production in cats. **American Journal of Physiology**, v. 296, n. 4, p. 936-943, Apr. 2009.

LAPPIN, M. R.; ROYCROFT, L. M. Effect of ciclosporin and methylprednisolone acetate on cats previously infected with feline herpesvirus 1. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 17, n. 4, p. 353-358, Apr. 2015.

LEDERER, R.; RAND, J.; HUGHES, I. P.; FLEEMAN, L. M. Chronic or recurring medical problems, dental disease, repeated corticosteroid treatment, and lower physical activity are associated with diabetes in Burmese cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, n. 3, p. 433, 2003

LEE, P.; MORI, A.; CORADINI, M.; MORI, N.; SAGARA, F.; YAMAMOTO, I.; RAND, J. S.; ARAI, T. Potential predictive biomarkers of obesity in Burmese cats. **Veterinary journal**, v. 195, n. 2, p. 221-227, Feb. 2013.

LIEN, Y.; HUANG, H.; CHANG, P. Iatrogenic Hyperadrenocorticism in 12 Cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 42, n. 6, p. 414-423, Nov-Dec. 2006.

LOWE, A. D.; CAMPBELL, K. L.; GRAVES, T. Glucocorticoids in the cat. **Journal compilation ESVD and ACVD**, v. 19, n. 6, p. 340-347, Dec. 2008a.

LOWE, A. D.; CAMPBELL, K. L.; BARGER, A.; SCHAEFFER, D. J.; BORST, L. Clinical, clinicopathological and histological changes observed in 14 cats treated with glucocorticoids. **Veterinary Research**, v. 162, n. 24, p. 777-783, Jun. 2008b.

LOWE, A. D.; GRAVES, T. K.; CAMPBELL, K. L.; SCHAEFFER, D. J. A Pilot Study Comparing the Diabetogenic Effects of Dexamethasone and Prednisolone in Cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 45, n. 5, p. 215-224, Sep-Oct. 2009.

MASTERS, A. K.; BERGER, D. J.; WARE, W. A.; LANGENFELD, N. R.; COETZEE, J. F.; MOCHEL, J. P. M.; WARD, J. L. Effects of short-term anti-inflammatory glucocorticoid treatment on clinicopathologic echocardiographic, and hemodynamic variables in systemically healthy dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 79, n. 4, p. 411-423, Apr. 2018.

MAZZAFERRO, E. M.; GRECO, D. S.; TURNER, A. S.; FETTMAN, M. J. Treatment of feline diabetes mellitus using an alpha-glucosidase inhibitor and a low-carbohydrate diet. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 5, n. 3, p. 183-189, Jun. 2003.

MICELI, D. D.; VIDAL, P. N.; BATTER, M. F. C.; PIGNATARO, O.; CASTILLO, V. A. Metformin reduces insulin resistance and the tendency toward hyperglycaemia and dyslipidemia in dogs with hyperadrenocorticism, **Open Veterinary Journal**, v. 8, n. 2, p. 193-199, Mai. 2018.

MIDDLETON, D. J.; WATSON, A. D. Glucose intolerance in cats given short-term therapies of prednisolone and megestrol acetate. **American Journal of Veterinary Research**, v. 46, n. 12, p. 2623-2625, Dec. 1985.

MOONEY, C. T.; LITTLE, C. J.; MACRAE, A. W. Effect of illness not associated with the thyroid gland on serum total and free thyroxine concentrations in cats, **Journal American Veterinary Medicine Association**, v. 208, n. 12, p. 2004-2008, Jun. 1996.

MOORE, G. E.; FERGUSON, D. C.; HOENIG, M. Effects of oral administration of anti-inflammatory doses of prednisone on thyroid hormone response to thyrotropin-releasing hormone and thyrotropin in clinically normal dogs. **American Journal Veterinary Research**, v. 54, n. 1, p. 130-135, Jan. 1993.

NELSON, R. W.; SCOTT-MONCRIEFF J. C.; FELDMAN, E. C.; DEVRIES-CONCANNON, S. E.; KASS, P. H.; DAVENPORT, D. J.; KIERNAN, C. T.; NEAL, L. A. Effect of dietary insoluble fiber on control of glycemia in cats with naturally acquired diabetes mellitus. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 216, n. 7, p. 1082-1088, Apr. 2000.

NELSON, R. W.; SPANN, D.; ELLIOTT, D.; BRONDOS, A.; VULLIET, R. Evaluation of the oral antihyperglycemic drug metformin in normal and diabetic cats. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 18, n. 1, p. 18-24, Jan/Feb. 2004.

NELSON, R. W.; REUSCH, C. E. Animal model of disease Classification and etiology of diabetes in dogs and cats. **Journal of Endocrinology**. Davis, v. 222, n. 3, p. 1-9, Jun. 2014.

NELSON, R. W. Alterações Endócrinas do Pâncreas. In:\_\_\_\_\_. NELSON, R. W.; COUTO, G. C. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. cap. 52, p. 2315-2343.

NORSWORTHY, G. D. **O paciente felino: tópicos essenciais de diagnóstico e tratamento**. 2 ed. São Paulo: Manole, 2004, p. 760.

ODENT, E.; MARYNISSEN, S.; STOCK, E.; VANDENABEELE, S.; VAN DE MAELE, I.; DAMINET, S. Diabetes mellitus and hypercortisolism in a cat – case report. **Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift**, v. 87, p. 207-215, 2018.

OHLUND, M.; EGENVALL, A.; FALL, T.; HANSSON-HAMLIN, H. R.; RÖCKLINSBERG, H.; HOLST, B. S. Environmental Risk Factors for Diabetes Mellitus in Cats. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 1 p. 29-35, Jan. 2017.

PALM, C. A.; FELDMAN, E. C. Oral hypoglycemics in cats with diabetes mellitus. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 43, n. 2, p. 407–415, Mar. 2013.

PAPICH, M. G. **Manual Saunders Terapêutico Veterinário**. 2 ed. São Paulo: Medvet, 2009 p. 466-469.

PETERSON, M. E.; MELÍAN, C.; NICHOLS, R. Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total, thyroxine, and total triiodothyronine in cat with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal illness, **Journal American Veterinary**

**Medicine Association**, v. 15;218, n. 4, p. 529-36, Feb. 2001.

PLOYNGAM, T.; TOBIAS, A. H.; SMITH, S. A.; TORRES, S. M.; ROSS, S. J. Hemodynamic effects of methylprednisolone acetate administration in cats. **American Journal Veterinary Research**, v. 67, n. 4, p. 583-587, Apr. 2006.

PÖPPL, A. G. Atualização no Manejo da Diabetes. In: **Associação Nacional de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais. PROMOVET Pequenos Animais: Programa de Atualização em Medicina Veterinária: Ciclo 3**. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2017. p. 9-87. (Sistema de Educação Continuada a Distância; v. 1).

RAINS, S. G.; WILSON, G. A.; RICHMOND, W.; ELKELES, R. S. The reduction of low density lipoprotein cholesterol by metformin is maintained with long-term therapy. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 1, n. 4, p. 82 – 93, Feb. 1989.

RAND, J. S.; FLEEMAN, L. M.; FARROW, H. A.; APPLETON, D. J.; LEDERER, R. Canine and feline diabetes mellitus: Nature or nurture? **Journal of Nutrition**, v. 134, n. 8, p. 2072-2080, Aug. 2004

RAND, J. S. Pathogenesis of Feline Diabetes. **Veterinary Clinical North American Small Animal Practice**, v. 43, n. 2, p. 221-231, Mar. 2013.

REUSCH, E. E. Feline Diabetes Mellitus. In:\_\_\_\_\_. FELDMAN, E.C.; NELSON, R. W.; REUSCH, C. E.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C.; BEHREND, E. N. **Canine and Feline Endocrinology**. 4 ed. Missouri: Elsevier, 2015, cap. 7, p. 258-314.

ROSENDALE, M. Diabetes medications. In:\_\_\_\_\_. PLUMLEE, K. H. **Clinical veterinary toxicology**. St. Louis, Mo: Mosby, 2004, p. 316-318.

ROTHSCHILD, M. A.; SCHREIBER, S. S.; ORATZ, M.; MCGEE, H. L. The effects of adrenocortical hormones on albumin metabolism studied with albumin-<sup>131</sup>I. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 37, n. 9, p.1229–1235, Sep. 1958.

SANTOMAURO, A. C. J.; UGOLINI, M. R.; SANTOMAURO, A. T.; SOUTO, R. P. Metformina e AMPK: Um Antigo Fármaco e Uma Nova Enzima no Contexto da Síndrome Metabólica. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v. 52, n. 1, p. 120-125, Feb. 2008.

SCARLETT, J. M.; DONOGHUE, S. Associations between body condition and disease in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 212, n. 11, p. 1725-1731, Jun. 1998.

SCHACKE, H.; DOCKE, W.; ASADULLAH, K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 96, n. 1, p. 23-43, Oct. 2002.

SCHAEFER, S.; KOOISTRA, H. S.; RIOND, B.; SUCHODOLSKI, J. S.; STEINER, J. M.; PRINS, M.; ZINI, E.; REUSCH, C. Evaluation of insulin-like growth factor-1, total thyroxine, feline pancreas-specific lipase and urinary corticoid-to-creatinine ratio in cats

with diabetes mellitus in Switzerland and the Netherlands. **Journal of Feline medicine and Surgery**, v. 19, n. 8, p. 888-896, Aug. 2017.

SCOTT-MONCRIEFF, J. C. Hypothyroidism In:\_\_\_\_\_. FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W.; REUSCH, C.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C; BEHREND, E. **Canine and Feline Endocrinology**. 4 ed. St. Louis Missouri: Elsevier, 2015, cap. 3, p. 92-212.

SEELIG, E.; MEYER, S.; TIMPER, L.; NIGRO, N.; BALLY, M.; PERNICOVA, I.; SCHUETZ, P.; MÜLLER, B.; KORBONITS, M.; CHRIST-CRAIN, M. Metformin prevents metabolic side effects during systemic glucocorticoid treatment. **European Journal of Endocrinology**, v. 176, n. 3, p. 349-358, Mar. 2017.

SHARKEY, L. C.; POYNGAN, T.; TOBIAS, A. H.; TORRES, S. M. F. Effects of a single injection of methylprednisolone acetate on serum biochemical parameters in 11 cats. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 36, n. 2, p. 184-187, Jun. 2007.

SOHN, J.; GRUBER, T.; BROWN, G. M. Retrospective Study on the Effects of Long-Term Use of Methylprednisolone Acetate on the Blood Work of 25 Cats. **Journal American Animal Hospital Association**, v. 55, n. 1, p. 23-28, Jan/Fev. 2019.

SPARKES, A. H.; CAMON, M.; CHURCH, D.; FLEEMAN, L.; HARVEY, A.; HOENIG, M.; PETERSON, M. E.; REUSCH, C. E.; TAYLOR, S.; ROSENBERG, D. ISFM Consensus Guidelines on the Practical Management of Diabetes Mellitus in Cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 17, n. 3, p. 235-250, Mar. 2015.

STURGESS, K.; HURLEY, K. J. Nutrition and Welfare. In:\_\_\_\_\_. ROCHLITZ, I. **The Welfare of Cats**. 1 ed. Netherlands: Springer, 2005, p. 227 – 258.

SUH, S.; PARK, M. K. Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: An Important but Overlooked Problem. **Endocrinology and Metabolism**, v. 32, p. 180-189, Mar. 2017.

VALENTIN, S. Y.; CORTRIGHT, C. C.; NELSON, R. W.; PRESSLER, B. M.; ROSENBERG, D.; MOORE, G. E; SCOTT-MONCRIEFF, J. C. Clinical Findings, Diagnostic Test Results, and Treatment Outcome in Cats with Spontaneous Hyperadrenocorticism: 30 Cases. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 2, p. 481-487, Mar-Apr. 2014.

VAN ACKER, B. A. C.; PRUMMEL, M. F.; WEBERC, J. A.; WIERSINGA, W. M.; ARISZ, L. Effect of Prednisolone on Renal Function in Man. **Nephron**, v. 65, p. 254-259, 1993.

VAN DEN BROEK, A. H. M.; STAFFORD, W. L. Epidermal and hepatic glucocorticoid receptors in cats and dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 52, n. 3, p. 312-315, May. 1992.

VERBRUGGHE, A.; BAKOVIC, M. Peculiarities of one-carbon metabolism in the strict carnivorous cat and the role in feline hepatic lipidosis. **Nutrients**, v. 19;5; n. 7, p. 2811-2835, Jul. 2013

VERBRUGGHE, A.; HESTA, M. Review Cats and Carbohydrates: The Carnivore Fantasy? **Veterinary Sciences**, v. 4, n. 55, p. 1-22, Nov. 2017.

VIANA, F. A. B. **Guia Terapêutico Veterinário**. 4ª ed. Lagoa Santa: Gráfica e Editora CEM Ltda. 2019, p. 278-280.

THIESS, S.; BECSKEI, C.; TOMSA, K.; LUTZ, T.A.; WANNER, M. Effects of high carbohydrate and high fat diet on plasma metabolite levels and on IV glucose tolerance tests in intact and neutered mate cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 6, n. 4, p. 207-218, Sept. 2004.

TOTAL ALIMETOS S.A. 2019 **Site**:

<https://www.equilibriototalalimentos.com.br/gatos/equilibrio-veterinary/equilibrio-gatos-obesity-diabetic-2.html>. Acesso em 05 de maio de 2019.

WARD, E. U.S. Pet obesity Rates Plateau and Nutritional Confusions Grows – **Association for Pet Obesity Prevention**. In: . Acesso em 21/10/2019

WEBB, C. B.; FALKOWSKI, L. Oxidative stress and innate immunity in feline patients with diabetes mellitus: the role of nutrition. **Journal Feline Medicine Surgery**, v. 11, n. 4, p. 271-276, Apr. 2009.

ZORAN, D. L.; RAND, J. S. The role of diet in the prevention and management of feline diabetes. **Veterinary Clinical North American Small Animal Practice**, v. 43, n. 2, p. 233-243, Mar. 2013.

ZRAIKA, S.; HULL, R.; VERCHERE, C. B.; CLARK, A.; POTTER, K. J.; FRASER, P. E.; RALEIGH, D. P.; KAHN, S. E. Toxic oligomers and islet beta cell death: guilty by association or convicted by circumstantial evidence? **Diabetologia**, v. 53, n. 6, p. 1046-1056, Jun. 2010.