GLICOCORTICOIDES: relação entre o uso prolongado na síndrome de *cushing* iatrogênico e incidência de diabetes mellitus em cães

RESUMO

Gabriela Corrêa Caixeta
gabrielamedvet1999@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0002-2104-0197>
UNICERP, Patrocínio, Minas Gerais, Brasil

Aline de Lima Silva
alinesidionor@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0002-0413-8715>
UNICERP, Patrocínio, Minas Gerais, Brasil

Marcos Vinícius Ramos Afonso
markvinycius@hotmail.com
<http://orcid.org/0000-0003-4694-5010>
UNICERP, Patrocínio, Minas Gerais, Brasil

INTRODUÇÃO: As dermatopatologias são as enfermidades comumente apresentadas por cães na clínica médica veterinária. Os glicocorticoides apresentam destaque no tratamento dermatológico, pois auxiliam no controle do prurido e da inflamação, entretanto, o uso prolongado pode ocasionar alterações fisiológicas e metabólicas no animal, possibilitando o surgimento de novas doenças, como a diabetes mellitus tipo 2.

OBJETIVO: Avaliar os efeitos dos glicocorticoides como controle de dermatopatias e o desenvolvimento de diabetes mellitus a partir do uso excessivo desse medicamento.

MATERIAL E MÉTODOS: Realizar uma pesquisa bibliográfica e redação de revisão de literatura com o auxílio da busca de artigos científicos publicados em periódicos como Science Research, Elsevier, Scielo, Google acadêmico, entre o ano de 2010 a 2021.

RESULTADOS: O uso prolongado de glicocorticoides pode ocasionar alterações endócrinas no animal, sendo uma delas o aumento de glicemia, resistência insulínica, podendo resultar em problemas endócrinos como a diabetes mellitus tipo 2. A diabetes mellitus (DM) é conhecida como um distúrbio endócrino, resultado da incapacidade das ilhotas pancreáticas em secretar insulina ou resistência insulínica nas células, causando hiperglicemia nos pacientes. Devido ao aumento de doenças dermatológicas o número de casos de hiperadrenocorticismos e diabetes mellitus também vem crescendo concomitantemente, esse fator pode ser decorrente do mal-uso de corticoides ou até mesmo devido à falta de informação dos responsáveis.

CONCLUSÃO: É necessário maior cuidado na administração de glicocorticoides em dermatopatologias a fim de minimizar o surgimento de diabetes devido ao uso excessivo de tal base farmacológica.

PALAVRAS-CHAVE: Anti-inflamatórios; Corticoides; Dermatopatologias; Endocrinologia.

Aprovado em: 02/06/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.17648/2525-2771-v1n11-7>

Correspondência:

Gabriela Corrêa Caixeta
Endereço: Rua do Fico, 58. Bairro: Jardim Ipiranga, Patrocínio, MG, Brasil.
CEP: 38740-246

Direito autoral:

Este artigo está licenciado sob os termos da Licença Creative Commons-Atribuição 4.0 Internacional.

GLUCOCORTICOIDS: RELATIONSHIP BETWEEN PROLONGED USE IN IATROGENIC CUSHING SYNDROME AND INCIDENCE OF DIABETES MELLITUS IN DOGS

ABSTRACT

INTRODUCTION: Dermatopathologies are diseases commonly presented by dogs in veterinary medicine. Glucocorticoids are highlighted in dermatological treatment, as they help to control itching and inflammation, however, their prolonged use can cause physiological and metabolic changes in the animal, enabling the emergence of new diseases, such as diabetes.

OBJECTIVE: To evaluate the effects of glucocorticoids to control skin diseases and the development of diabetes mellitus from the excessive use of this drug.

METHODS: Perform a literature search and write a literature review with the help of searching scientific articles published in journals such as Science Research, Elsevier, Scielo, Academic Google, between the year 2010 to 2021.

RESULTS: The use prolonged use of glucocorticoids can cause endocrine changes in the animal, one of which is increased blood glucose, insulin resistance, and may result in endocrine problems such as type 2 diabetes mellitus. Diabetes mellitus (DM) is known as an endocrine disorder, resulting from the inability of pancreatic islets to secrete insulin or insulin resistance in cells, causing hyperglycemia in patients. Due to the increase in dermatological diseases, the number of cases of hyperadrenocorticism and diabetes mellitus has also been growing at the same time, this factor may be due to the misuse of corticosteroids or even due to lack of information from those responsible.

CONCLUSION: Greater care is needed in the administration of glucocorticoids in dermatopathologies in order to minimize the onset of diabetes due to the excessive use of such a drug base.

KEYWORDS: Anti-inflammatory drugs; Corticosteroids; Dermatopathologies; Endocrinology.

INTRODUÇÃO

A medicina veterinária vem demonstrando grande crescimento e desenvolvimento nos últimos anos, tal característica decorre devido aos animais estarem mais presentes no cotidiano da população (FRIAS *et al.*, 2009). Os animais domésticos principalmente cães e gatos, apresentam forte vínculo emocional e são considerados por muitos tutores como membros da família, diante disso a preocupação com a saúde é bem-estar dos pets vem fazendo com que os tutores procurem por formas de prevenção e tratamento de doenças levando a uma demanda maior de atendimentos especializados, favorecendo para o desenvolvimento da profissão (CARVALHO *et al.*, 2013).

De acordo com dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) divulgada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2019, 46,1% dos domicílios brasileiros contêm pelo menos um canino, e 19,3% possuem gatos, totalizando 47,9 milhões de domicílios que apresentam pets de estimação. A população média de cães e gatos no Brasil são de 54 e 24 milhões, respectivamente. Sendo que, existe um crescimento exponencial no número de animais criados nos últimos dez anos, com 70,9 milhões de cães e 41,6 de gatos (ABINPET, 2021).

O aumento no número de animais, associado ao maior vínculo com os tutores, tem favorecido para que os mesmos se preocupem cada vez mais com a saúde dos animais (AFONSO; CARDOSO; BARRETO, 2018). Dentre as principais enfermidades que podem acometer os animais se destacam as de cunho dermatológico por apresentarem grande prevalência na clínica médica entre 20% e 75% dos atendimentos e isso decorre devido a pele ser o maior órgão do corpo e está exposto constantemente a agentes químicos, físicos e microbiológicos que podem ocasionar alteração na mesma (SCOTT *et al.*, 1996). O tratamento consiste na administração de bases farmacológicas de forma local e/ou sistêmica, sendo que as principais classes utilizadas são antipruriginoso, antibióticos, anti-inflamatórios, antifúngicos, dentre outras (CARVALHO *et al.*, 2013).

Dentre a classe de anti-inflamatórios que apresentam ação antipruriginosa de destaca os glicocorticoides, que desempenham várias funções no organismo animal (BOOTHE, 2003). O tratamento com glicocorticoides baseia-se no uso de corticosteroides, sendo que esses são hormônios sintetizados de forma endócrina pelo animal no córtex da adrenal e são potentes

agentes imunossupressores e anti-inflamatórios e agem sob quase todos os sistemas orgânicos (THO *et al.*, 2019).

Entretanto, o uso prolongado de glicocorticoides pode ocasionar alterações endócrinas no animal, como hiperglicemia, supressão da adrenal, incluindo poliúria, polidipsia, polifagia, hipertensão arterial, trombocitose, glicosúria, dentre outros (JERICÓ *et al.*, 2008). Um dos efeitos colaterais que vem sendo alvo de questionamento, é o aumento da glicemia, que pode ser ocasionada pelo uso prolongado de corticoides, ocasionando resistência insulínica, podendo resultar em problemas endócrinos como a diabetes mellitus tipo 2 (NELSON, 2015).

Já de acordo com Fernandes *et al.* (2005), a diabetes mellitus do tipo 1 é uma doença autoimune, decorrente da destruição seletiva das células beta pancreáticas. Esta doença apresenta patogenia complexa, envolvendo a participação de vários fatores, dentre esses a susceptibilidade imunogenética com forte associação aos genes de histocompatibilidade (HLA), eventos ambientais e resposta autoimune com presença de autoanticorpos e/ou linfócitos auto reativos, terminando em anormalidades metabólicas (FERNANDES *et al.*, 2005).

A patogênese do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) associa fatores genéticos e fatores ambientais. A hiperglicemia é secundária à combinação de defeitos tanto na sensibilidade à insulina quanto na disfunção das células beta-pancreáticas. Existem alguns fatores predisponentes como presença de hormônios diabetogênicos (glicocorticoides, adrenalina, glucagon, hormônio do crescimento) ou a destruição das células beta (β) pancreáticas. O uso excessivo de glicocorticoides e o hiperadrenocorticismismo podem levar ao desenvolvimento de DM do tipo 2 (MAIOCHI *et al.*, 2015).

Devido à alta prevalência de dermatopatias em cães, muitos tutores fazem uso de corticoides, a fim de minimizar os sinais clínicos manifestados pelo animal, fazendo com que o uso seja realizado de forma errônea ocasionando alterações endócrinas no paciente. De tal forma faz-se necessários maiores estudos a fim de avaliar o uso dos glicocorticoides utilizados para tratamentos dermatológicos, assim como seus efeitos no organismo do animal predispondo o surgimento de DM tipo 2. Desta forma objetivou-se com o presente trabalho avaliar os efeitos do uso prolongado de glicocorticoides no tratamento de dermatopatias em cães e o desenvolvimento de diabetes mellitus a partir do uso excessivo desse medicamento.

MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho consiste na realização de uma pesquisa bibliográfica e redação de revisão de literatura, que foi realizada durante os meses de abril a novembro de 2021. Para auxílio na busca de artigos científicos publicados em periódicos, foram utilizadas as plataformas Science Research, Elsevier, Scielo, Google acadêmico, trechos de livros, além de dissertações, teses e monografias referentes ao assunto. Foram avaliados artigos publicados entre o ano de 2010 à 2021 preferencialmente, podendo ser utilizados artigos com data inferior a citada caso seja necessário. Para melhor desenvolvimento do trabalho foi utilizado artigos em português e inglês.

A pesquisa baseou-se na relação entre o uso prolongado de glicocorticoides no tratamento dermatológico e incidência de diabetes mellitus em cães. Durante o direcionamento da pesquisa foi utilizado palavras chaves como, glicocorticoides, corticoides, hiperadrenocorticism, anti-inflamatórios, prurido, alergias, dermatopatias, cães, diabetes mellitus.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dermatologia Veterinária

Os casos dermatológicos possuem grande prevalência na clínica de pequenos animais, sendo que até 75% dos pets direcionado a clínica possuem enfermidades tegumentares como queixa principal ou secundária (SILVA *et al.*, 2019). Durante os atendimentos clínicos veterinários, as patologias cutâneas são as que apresentam maior casuística, sendo que o seu acometimento pode estar relacionado com a idade, raça, sexo, peso, entre outros (THO *et al.*, 2019). Algumas raças possuem maior predisposição por acometimentos dermatológicos, devido as suas características como excesso de pelo e pele, sendo necessário realizar o diagnóstico da enfermidade acometida para que se possa ter maior acurácia no tratamento (SILVA *et al.*, 2019).

De acordo com Silva *et al.* (2019) o elevado aumento de doenças dermatológicas ocorre devido a pele ser o maior órgão do corpo, constituindo uma barreira anatômica e fisiológica em todo o animal. Desta forma a pele é responsável por proteger o organismo da exposição diversos fatores como, físicos, químicos e microbiológicos.

Segundo Lima *et al.* (2009), em cães as principais dermatopatias diagnosticadas são a dermatite alérgica à picada de ectoparasita (DAPE), neoplasias cutâneas, seborreia, piodermite bacteriana, dermatofitose, atopia, dermatose imunomediada, dermatose de origem endócrina e dermatose parasitária. Tais doenças podem ocasionar desconforto no animal gerando prurido intenso (LIMA *et al.*, 2009). De acordo com Silva *et al.* (2019) o prurido pode ser definido como uma sensação desagradável que conseqüentemente leva o animal a coçar, lambe, morder ou arranhar a própria pele e pelo, sendo o sinal clínico mais corriqueiro para uma grande diversidade de doenças dermatológicas caninas.

A forma mais correta de controlar o prurido é tratar a causa primária, entretanto, as vezes torna-se necessário controlar os sinais clínicos, enquanto o diagnóstico definitivo não é concluído (LIMA *et al.*, 2009). Segundo Tho *et al.* (2019), existem vários fármacos antipruriginos disponíveis, alguns inativam os mediadores da inflamação e outros que podem atuar como analgésicos tópicos (LIMA *et al.*, 2009).

Uso de anti-histamínicos e corticosteroides nas dermatopatias

Os anti-histamínicos exercem o seu efeito em vários tecidos através do antagonismo de receptores específicos da histamina, especialmente os receptores H1 e H2 (DEBOER; HILLIER, 2001). Na maioria das vezes, os efeitos adversos dos anti-histamínicos em cães são rápidos, em alguns casos pode ocorrer sedação, efeitos anticolinérgicos, tremores, ataxia, hiperestesia, hiper salivação, agravamento do prurido, excitação e alterações cardíacas (FONSECA, 2012).

De acordo com Freitas e Souza (2007), vários fatores devem ser levados em consideração antes da prescrição de um corticosteroide, de modo que os benefícios da droga superem os efeitos indesejáveis. O uso de altas doses de corticosteroides, por longo período ou repetidamente pode levar ao desenvolvimento de doenças, como a síndrome de Cushing e a diabetes mellitus.

De acordo com Fonseca (2012), os agentes anti-inflamatórios atuam a favor do processo de redução da resposta inflamatória inibindo a produção dos eicosanoides.

Os eicosanoides são mediadores inflamatórios (que modulam a resposta inflamatória) de origem lipídica, sintetizados a partir dos ácidos graxos ômega-6, como o ácido araquidônico (AA), ou dos ácidos graxos ômega-3, como os ácidos eicosapentanóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA) (FONSECA, 2012).

O principal mecanismo de ação anti-inflamatória dos corticoides é o bloqueio duplo da cascata do ácido araquidônico, por meio da indução da lipocortina, que age inibindo a fosfolipase A2 e da inibição das COXs, que possuem papel fundamental na mediação da inflamação ao produzir prostaglandinas e prostaciclina. Desta forma, possuem ação também inibindo a síntese e liberação de TNF- α , interleucinas de 1 a 8, interferon γ e a ativação de células T por citocinas (LIU, 2007)

Segundo Ferguson *et al.* (2003), os fármacos anti-histamínicos agem nas células sanguíneas, reduzindo o número de macrófagos, eosinófilos e linfócitos e suas ações. Aumentam a quantidade de neutrófilos por recrutamento, sem influência significativa na síntese de anticorpos.

Entretanto, os glicocorticoides apresentam características diferentes, pois agem locais diferentes da sistese do processo inflamatório em comparação aos anti-histamínicos. Os glicocorticoides foram descobertos e utilizados em meados dos anos 1949, sendo a sua administração voltada para tratamento de artrites em seres humanos. Devido a sua eficiência, seu uso foi inserido na medicina veterinária, sendo que esses glicocorticoides apresentaram diversas funções para o controle de reações inflamatórias, imunomediada (FONSECA, 2012) e reações alérgicas (FERGUSON *et al.*, 2003).

Os glicocorticoides são assim denominados devido à influência sobre o metabolismo da glicose, atualmente são definidos como esteroides, exercendo seus efeitos mediante sua ligação a receptores citosólicos específicos que medem a ação desses hormônios e são observados em praticamente todos os tecidos (FAICAL *et al.*, 1998). De acordo com Freitas e Souza (2007) os glicocorticoides atingem seus receptores a partir de difusão passiva através pela membrana celular lipídica, não necessitando de transporte específico. A ligação do glicocorticoide a seu receptor no citoplasma da célula resulta na ativação do complexo receptor-glicocorticoides (FREITAS; SOUZA, 2007).

Levando em consideração os estudos realizados por Freitas e Souza (2007), as proteínas resultantes induzem a resposta aos glicocorticoides, que pode ser inibidora ou estimuladora, dependendo do gene específico e do tecido afetado. Os efeitos negativos na expressão genética contribuem para os efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores dos glicocorticoides.

Considerando os estudos de Ferguson (2003), os glicocorticoides aumentam a gliconeogênese hepática ao estimular as enzimas gliconeogênicas. Elevam a resposta hepática a hormônios gliconeogênicos, além de estimular a liberação de substratos para a gliconeogênese a partir dos tecidos periféricos, principalmente músculos.

De acordo com Freitas *et al.* (2007), o fígado e a musculatura esquelética são os principais tecidos que regulam a glicose plasmática. O fígado produz glicose através da quebra de glicogênio, formado pela via glicogênica, e, juntamente com o rim, através da gliconeogênese. Os principais substratos da gliconeogênese são lactato, piruvato, glicerol e aminoácidos como alanina e glutamina (FIEGENBAUM, 2013).

Segundo com Montenegro *et al.* (2016), o metabolismo dos carboidratos é regulado pela atividade do sistema nervoso central e por hormônios, sendo a principal a insulina. A insulina inibe a gliconeogênese e a glicogenólise, além de estimular a captação periférica de glicose pelos tecidos, principalmente tecido adiposo e muscular esquelético (FREITAS *et al.*, 2007). Baixas concentrações de insulina já são suficientes para promover a inibição hepática de glicose, enquanto altas concentrações são necessárias para estimular sua captação periférica (MONTENEGRO *et al.*, 2016).

De acordo com Mattos (2009), os corticoides são poderosos inibidores de respostas inflamatórias. Dentre os glicocorticoides mais utilizados destaca-se prednisona, prednisolona, dexametasona e a metilprednisolona. A prednisona consiste em um pró-fármaco da prednisolona, sendo necessário que ocorra a metabolização hepática para exercer seu efeito terapêutico (SILVA, 2019). No ramo clínico é prescrito para intervenção de diversas doenças. Contudo, tem como papel central o tratamento de doenças ligadas a mecanismos inflamatórios (SILVA, 2019).

Apesar dos seus benefícios, a prednisona pode provocar inúmeros efeitos adversos como: inibição da síntese proteica, resistência à insulina, hiperglicemia, alteração no metabolismo e redistribuição de gorduras, O aumento da incidência do aparecimento dos efeitos

colaterais é comum em tratamentos que ocorram por longos períodos ou com elevadas dosagens (ANVISA, 2016; THO *et al.*, 2019).

O principal exemplo de glicocorticoide produzido pelo organismo é o cortisol (hidrocortisona), sintetizado no córtex adrenal a partir do colesterol (FREITAS; SOUZA, 2007). Os efeitos farmacológicos dos glicocorticoides são inúmeras, podendo ser usados na terapia de reposição hormonal, terapias de imunossupressão, terapia antialérgica e anti-inflamatória. De acordo com Clore *et al.* (2009), o uso exagerado de glicocorticoides pode causar um complexo de disfunções levando ao desenvolvimento da síndrome de Cushing, doença comum em animais com idade mais elevada.

Hiperadrenocorticism (HAC)

O Hiperadrenocorticism (HAC) também conhecido como Síndrome de Cushing, é uma das principais endocrinopatias que afetam cães idosos e idade média, sendo extremamente rara em felinos. A doença é caracterizada por um conjunto de anormalidades resultantes de uma exposição crônica e excessiva de glicocorticoides na corrente sanguínea, podendo ser de origem espontânea ou iatrogênica (CLORE *et al.*, 2009).

O HAC pode ser classificado de três formas: como pituitário-dependente (HPD), que resulta em uma hiperplasia adrenocortical bilateral ou adrenal-dependente (HAD), que inclui os tumores funcionais do córtex adrenal, acontecendo de forma espontânea, e por fim o HAC de forma iatrogênica, secundário a administração crônica e excessiva de glicocorticoides, sendo por via oral, parenteral e até mesmo tópica (MOONEY; PETERSON, 2012). Apesar de não ter predileção por gênero, a Síndrome de Cushing é relatada principalmente em fêmeas (TORRES, 2012; THO *et al.*, 2019). Já o diagnóstico de HAC pituitário-dependente é comum em raças menores, enquanto o HAC adrenal-dependente é mais frequente em raças maiores (MOONEY; PETERSON, 2012).

Essa endocrinopatia possui manifestações clínicas bastante diversificadas, devido aos efeitos gliconeogênicos, imunossupressores, anti-inflamatórios e catabólicos dos glicocorticoides nos diversos sistemas orgânicos. Dentre elas, as mais frequentes são polidipsia, poliúria, polifagia, abdômen pendular, alterações cutâneas como alopecia e até mesmo sinais neurológicos ou doenças secundárias a esta enfermidade (NELSON, 2015)

Uma alteração comum é a hiperglicemia que acontece devido ao antagonismo a ação da insulina e ao aumento da glicogênese hepática, resultado da ação dos glicocorticoides (JERICÓ, 2008). Cerca de 20% dos cães desenvolvem diabetes mellitus concomitante a doença de Cushing, esse fator ocorre devido ao aumento das concentrações de insulina (TORRES, 2012; THO *et al.*, 2019).

Diabete Mellitus (DM)

Atualmente os distúrbios metabólicos e hormonais têm se mostrado cada vez mais frequentes na rotina das clínicas de pequenos animais, situação causada pelo aumento no número de casos e a busca de diagnósticos e tratamentos precisos. Dentre as endocrinopatias de rotina, a DM é considerada a principal doença do pâncreas endócrino nos cães (LIU, 2007).

A etiologia da DM é multifatorial, na maioria pode ser desencadeada por diversos fatores, entre eles, predisposições genéticas, antagonismo hormonal (hiperadrenocorticismo, diestro), infecções, fármacos, bem como por obesidade. Sendo um dos sinais clínicos mais comum na rotina clínica e contribuindo no desenvolvimento da endocrinopatia. A DM é classificada em diabetes mellitus insulino dependente ou tipo 1 e diabetes mellitus não insulino dependente (DMNID) ou tipo 2 (MUSCHNER, 2016). De acordo com Maiochi *et al.* (2015), as fêmeas são mais predispostas a desenvolver a DM que os machos, devido ao antagonismo crônico à insulina, desenvolvido especialmente durante o diestro.

Os cães de pequeno porte apresentam uma maior incidência em desenvolver a doença, como Poodle Toy, Teckel, Schnauzer, Cairn terrier e Beagle, mas todas as raças podem ser afetadas pela DM. A faixa etária que apresenta maior acometimento está entre 4 e 14 anos de idade quando a enfermidade é diagnosticada, com um pico de prevalência entre 7 e 10 anos (MAOICHI *et al.*, 2015).

Existem diversos tipos de DM, sendo que os cães podem ser acometidos tanto pelo tipo 1 ou 2, sendo que cada uma difere entre si em relação as características apresentadas pelo animal. Segundo Mattos (2009) a DM tipo 1 é um distúrbio autoimune, com produção de autoanticorpos contra as células beta das ilhotas de Langerhans, e em sequência, leva à diminuição na produção de insulina. No entanto, na DM tipo 2 o mecanismo patogênico é diferente pois a hiperglicemia

crônica é causada, por resistência da célula alvo (muscular, adiposa e hepática) à ação da insulina circulante (SALVIANO *et al.*, 2020).

Alguns sinais clínicos podem ser observados, sendo poliúria, polidipsia compensatória, polifagia e perda de peso (FREITAS; SOUZA, 2007). De acordo com alguns estudos, foi relatado que alguns cães desenvolvem DM após utilização prolongada de cortisol, sendo este um antagonista da insulina, através da interferência na sua ação no nível celular. A deficiência relativa ou absoluta de insulina resulta na diminuição da utilização de glicose, aminoácidos e ácidos graxos pelos tecidos periféricos, como fígado, músculos e um discreto aumento da gliconeogênese hepática. Esse efeito ocasiona uma hiperglicemia, sendo característica da DM (OLIVEIRA, 2005).

De acordo com Alan *et al.* (2005), uma das causas que podem estar relacionada a diabetes e a obesidade, e que devido ao aumento de peso, diminui a expressão gênica e proteica do transportador de glicose GLUT 4 na membrana das células musculares e de tecidos adiposos. O GLUT4 é o conhecido por transportador de glicose insulino-sensível, cujo sua principal função é proporcionar a captação de glicose insulino-mediada em tecidos adiposo e muscular, tecidos que expressam especificamente, mas não unicamente, a proteína GLUT4. Modificações na expressão deste gene, tanto em tecido adiposo quanto em músculo esquelético, correlacionam-se de maneira direta com aumento ou redução da sensibilidade insulínica (ÁLAN *et al.*, 2005).

Segundo Mattos (2009), o GLUT4 localiza-se principalmente no compartimento intracelular, nas células em repouso, representando em adipócitos até 95% do conteúdo celular total deste transportador. O estímulo insulínico determina a movimentação de GLUT4 deste compartimento, e sua translocação em direção à membrana plasmática aumenta a captação de glicose, participando de forma importante no controle da homeostase glicêmica em nível tecidual e plasmático. Esse mecanismo torna a captação de glicose em músculo e tecido adiposo dependente da transmissão do sinal insulínico (MATTOS, 2009).

Além disso, um cão obeso precisa de maior aporte de glicose para se manter e o constante estímulo para liberação de insulina pelo pâncreas, ocasionando exaustão das células beta em médio a longo prazo, diminuindo a produção de insulina (VARALLO, 2014). Segundo Montenegro (2016) cães obesos podem apresentar resistência ao hormônio insulina.

Uso de glicocorticoides por período prolongado no tratamento dermatológico

De acordo com Salviano *et al.* (2020), os glicocorticoides regulam o metabolismo da glicose através de seus efeitos sobre músculos, adipócitos, fígado, pâncreas, entre outros. Eles inibem o transporte de glicose estimulada por insulina nos músculos, prejudicando o recrutamento do transportador da glicose sensível à insulina (GLUT4) para a superfície celular. Eles promovem a gliconeogênese hepática, além do aumento das concentrações plasmáticas de glucagon e declínio da secreção de insulina diminuindo o transportador de glicose (SALVINO *et al.*, 2020).

Segundo Fernandes *et al.* (2005), a resistência à insulina é uma condição na qual concentrações fisiológicas desse hormônio provocam uma resposta subnormal na captação de glicose pelas células, especialmente nas musculares e gordurosas. Em consequência da menor captação de glicose, torna-se necessária uma maior produção de insulina pelo pâncreas para a manutenção dos níveis glicêmicos normais.

De acordo com Freitas *et al.* (2007), esse fator está presente em várias doenças, como obesidade, hipertensão, síndromes genéticas e diabetes mellitus tipo 2. A resistência à insulina também pode ser secundária ao uso de diversas medicações, particularmente glicocorticoides.

No diabetes mellitus tipo 2 há diminuição na concentração do receptor de insulina, da atividade cinase do receptor e da fosforilação em tirosina dos substratos. Os pacientes em sua maioria apresentam hiperinsulinemia, porém em valores inapropriadamente baixos para o grau de hiperglicemia (MONTENEGRO *et al.*, 2016).

No DM 2 e na obesidade, há aumento de ácidos graxos livres (AGL) na circulação, os quais desempenham um papel fundamental na resistência à insulina. Os AGL inibem a captação muscular de glicose estimulada pela insulina na etapa do transportador de glicose e/ou fosforilação, e podem inibir a capacidade da insulina de suprimir a secreção hepática de glicose, como também a secreção insulínica pelas células beta pancreáticas (MONTENEGRO *et al.*, 2016). Os tecidos adipócitos centrais são mais resistentes à inibição da lipólise pela insulina, aumentando a oferta de ácidos graxos ao fígado, induzindo ao acúmulo de triglicérides e contribuindo para aumentar a resistência insulínica hepática (FREITAS *et al.*, 2007).

Levando em consideração os estudos realizados por Salviano *et al.* (2020), a DM pode ser causada por corticosteroides, classificada por um aumento anormal da concentração de

glicose no sangue. De acordo com Liu *et al.* (2007), esta patologia ocorre apenas na população predisposta a desenvolver essa condição. Alguns dos fatores de risco incluem altas doses e o uso prolongado da terapia com glicocorticoides, ou que seja predisposto como, pacientes idosos ou com alto índice de massa corporal (IMC), intolerância prévia à glicose, histórico de diabetes gestacional, histórico familiar de diabetes, entre outros.

CONCLUSÃO

É necessário a conscientização dos tutores em relação ao uso excessivo ou errôneo de corticosteroides, sendo necessário a avaliação do médico veterinário e prescrição do medicamento ideal em cada caso relatado, a fim de minimizar os efeitos colaterais causados aos pacientes, desta forma, além de garantir o bem-estar do animal será possível diminuir o desenvolvimento de doenças como a síndrome de Cushing e diabetes mellitus devido ao uso de glicocorticosteroides.

REFERÊNCIAS

ABINPET. **Associação brasileira da indústria de produtos para animais de estimação.** Disponível em: <http://abinpet.org.br/>. Acesso em: 01 nov. 2021.

AFONSO, M. V. R.; CARDOSO, J. P.; BARRETO, S. M. P. Diagnóstico dermatopatológico em cães. **Revista De Ciência Veterinária e Saúde Pública**, v. 5, n. 2, p. 98-108, 2018.

ÁLAN, A. G.; GONZÁLEZ, F. H. D. Aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais da Diabetes Mellitus em cães. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 33, n. 1, p. 33-40, 2005.

ANVISA. **Prednisona: Bula do paciente.** Disponível em: Acesso em: 18 de set. 2021

BOOTHE, D. M. Drogas analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias. **In:** Adams HR. Farmacologia e terapêutica em veterinária. v. 8, p.361-375. 2003.

CARVALHO, R. L. S.; PESSANHA, L. D. R. Relação entre famílias, animais de estimação, afetividade e consumo: estudo realizado em bairros do Rio de Janeiro. **Sociais e Humanas**, Santa Maria, v. 26, n. 03, p. 622 – 637, 2013.

CLORE, J.; THURBY-HAY, L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. **Endocrine Practice**, v. 15, n. 5, p. 469-474, 2009.

DEBOER, D. J.; HILLIER, A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVI) laboratory evaluation of dogs with atopic dermatitis with serum-based “allergy” tests. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.81, n.3-4, p.277-287, 2001.

FAICAL, S.; UEHARA, M. H. Efeitos sistêmicos e síndrome de retirada em tomadores crônicos de corticosteróides. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 44, n. 1, p. 69 – 74, 1998.

FERGUSON, D. C. *et al.* **Duncan and Prasse’s veterinary laboratory medicine: clinical pathology**. Fift Editora, 4 ed, p. 270–303, 2003

FERNANDES A.P.M.; PACE A.E.; ZANETTI M.L.; FOSS M.C Fatores imunogenéticos associados ao diabetes mellitus do tipo 1. **Revista latina**, v. 13, n. 5, p. 743-749, 2005.

FIGENBAUM, L. C. **Hiperadrenocorticism em cães: uma abordagem dermatológica**. 2013. 52f. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade federal do Rio Grande do Sul, Porto alegre, 2013.

FONSECA, L. A. *et al.* Nefrotoxicidade da prednisona em felinos. **Revista Ciência Animal Brasileira**. v. 3, p. 353-358, 2012.

FREITAS, T. H. P.; SOUZA, D. A. F. Corticosteróides sistêmicos na prática dermatológica. Parte I – Principais efeitos adversos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 82, n. 1, p. 63-70, 2007.

FREITAS. T, H, P.; SOUZA. D. A. F. Corticosteróides sistêmicos na prática dermatológica. Parte I – Principais efeitos adversos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 82, n. 2, p. 177-82, 2007.

FRIAS, R. B; MARIANO, R S G. A importância do médico veterinário na saúde pública – revisão bibliográfica. **Revista Científica Eletrônica De Medicina Veterinária**, n. 12, 2009

JERICÓ, M. M.; ANDRADE, S. F. **Anti-inflamatórios**. Manual De Terapêutica Veterinária. v. 3, p.273-285. 2008.

LIMA, M. C.; NASCIMENTO, T. V. C. Síndrome de Cushing iatrogênica em um cão – Relato de caso. **PUBVET**, Londrina, v. 3, n. 5, 2009.

LIU, C. Rapid inhibitory effect of corticosterone on histamine release from rat peritoneal mast cells. **Horm Metab Res**. v. 39, n. 4, p. 273-277, 2007.

MAIOCHI, A. M. *et al.* Diabetes mellitus em cães e gatos: revisão de Literatura. **Almanaque de Medicina Veterinária e Zootecnia**, p. 1- 8, 2015.

MATTOS, M. I. S. **Efeitos sistêmicos de anti-inflamatórios esteroidais tópicos: modulação da inflamação aguda e avaliação de parâmetros hematológicos, imunológicos e endócrinos.** 2009. 102f. Dissertação (Pós-graduação em Patologia experimental e comparada) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

MONTENEGRO, J. R.; R.; CHAVES, M.; FERNANDES, V. **Fisiologia pancreática: pâncreas endócrino.** Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica. 1 Ed, p. 521-74. cap. 20, 2016.

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

MUSCHNER, A. C. **Remissão da diabetes mellitus em um gato com hiperadrenocorticismo pituitário dependente após tratamento com trilostano.** 2016. 68f. Monografia (Curso de Especialização em Clínica Médica de Felinos Domésticos) - Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul, Porto Alegre, 2016.

NELSON, R. W. *et al.* Canine diabetes mellitus Canine and Feline. **Endocrinology**, v. 4, n. 6, p. 213-257, 2015

OLIVEIRA, L. C. *et al.* Susceptibilidade a antimicrobianos de bactérias isoladas de otite externa em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 57, n. 3, p.405-408, 2005.

SALVIANO, C. M. T. *et al.* Hiperglicemia induzida por corticosteroide: uma revisão integrativa. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 21, n. 1, p. 60-71, 2020.

SCOTT D.W., MILLER W.H., GRIFFIN C.E. **Dermatologia de Pequenos Animais.** Inter livros, Rio de Janeiro. 5ª ed, p.1130, 1996.

SILVA, J. A. *et al.* Avaliação clínica e laboratorial da dermatite atópica canina. **Ciência Animal**, v. 29, n. 2, p.118-127, 2019.

THO, J. S. *et al.* Avaliação dos efeitos da terapia com prednisona em cães com dermatopatia. **Ars veterinária**, Jaboticabal, SP, v.35, n.3, p. 122-126, 2019.

TORRES, R. C.; INSUELA, D. B. R.; CARVALHO, V. F. Mecanismos celulares e moleculares da ação anti-inflamatória dos glicocorticoides. **Corpus et scientia**, v. 8, n. 2, p. 36-51, 2012.

VARALLO, G. R. *et al.* Estudo epidemiológico e achados laboratoriais de cães hipotireoideos atendidos no Hospital Veterinário “Dr. Halim Atique” no período de janeiro de 2004 a fevereiro de 2010. **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, v. 1, n. 1, p. 015-021, 2014.