



Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., v.72, n.4, p.1263-1270, 2020

Hepatopatia esteroideal em gatas após terapia com prednisolona: aspectos laboratoriais, tomográficos e histopatológicos

[*Steroid hepatopathy in cats after prednisolone use: laboratory, tomographic, and histopathologic aspects*]

N.I.C.R. Magalhães¹, I.C.C. Silva², T.H.T. Fernandes³, M.A. Bonelli²,
M.J.L. Cardoso⁴, V.A. Silva Júnior², F.S. Costa^{2*}

¹Faculdade Integrada de Pernambuco (Facipe) – Recife, PE

²Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) – Recife, PE

³Universidade Maurício de Nassau (Uninassau) – Recife, PE

⁴Universidade Estadual de Londrina (UEL) – Londrina, PR

RESUMO

Glicocorticoides são amplamente utilizados na clínica de pequenos animais, entretanto seu uso contínuo pode causar efeitos colaterais. Os gatos são considerados menos susceptíveis a esses efeitos do que outras espécies, mas existem poucos trabalhos abordando os efeitos adversos em felinos. O objetivo deste estudo foi avaliar possíveis alterações laboratoriais, histopatológicas e do grau de atenuação radiográfica do parênquima hepático de gatas submetidas à terapia com prednisolona. Um ensaio clínico foi realizado em quatro gatas híidas, as quais receberam prednisolona, por via oral, na dose de 3mg/kg, durante 60 dias consecutivos. Nos achados histopatológicos após 60 dias de tratamento, observou-se desorganização dos cordões de hepatócitos e degeneração vacuolar, além de necrose de hepatócitos, porém não foram observados sinais de fibrose no parênquima hepático. Os dados da tomografia computadorizada demonstram aumento do grau de atenuação do parênquima hepático a partir do 30º dia da administração de prednisolona, que persistiu até o final do experimento. No presente estudo, foi possível caracterizar a existência de hepatopatia esteroideal em gatos em estágios precoces da terapia com prednisolona.

Palavras-chave: felino, glicocorticoide, fígado, hepatopatia, TC

ABSTRACT

Glucocorticoids are widely used medications in small animal practice; however, its continuous use can have side effects. Cats are considered less susceptible than other species, however, the literature does not usually address adverse effects in felines. The objective of this study was to evaluate possible laboratory and histopathologic changes, as well as changes to the degree of radiographic attenuation of the hepatic parenchyma in cats treated with prednisolone. A clinical trial was done in four healthy cats, who received prednisolone orally at 3mg/kg during 60 consecutive days. In the histopathologic findings at 60 days of treatment, there were disorganized hepatocyte chords and vacuolar degeneration, as well as hepatocyte necrosis, however, there were no signs of fibrosis in the hepatic parenchyma. Data obtained via computed tomography showed increase of the degree of attenuation in the hepatic parenchyma from day 30 of prednisolone therapy, which persisted until the end of the experiment. In the present study, it was possible to characterize the existence of steroidal hepatopathy in cats in the early stages of prednisolone therapy.

Keyword: feline, glucocorticoid, liver, hepatopathy, CT

Recebido em 14 de junho de 2018

Aceito em 27 de novembro de 2019

*Autor para correspondência (*corresponding author*)

E-mail: fabianosellos@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Os glicocorticoides estão entre os fármacos mais frequentemente prescritos na medicina veterinária (Cross *et al.*, 2012) pela ação anti-inflamatória, imunossupressora e antineoplásica (Cross *et al.*, 2012; Lowe, 2016). A prednisolona é um glicocorticoide de ação intermediária (Lowe *et al.*, 2008b), sendo uma droga biologicamente ativa (Bergmann *et al.*, 2012), com biodisponibilidade de 100% após administração oral e tempo de ação entre 12 e 36 horas (Lowe *et al.*, 2008b). Prednisolona oral na dose entre 2,2 e 8,8mg/kg/dia é recomendada em gatos por sua ação anti-inflamatória e imunossupressora (Lowe *et al.*, 2008a; Lowe, 2016).

Alterações tóxicas e metabólicas resultantes do uso de corticoides em animais são frequentes (Lowe, 2016). Gatos são considerados menos susceptíveis ao desenvolvimento de efeitos colaterais (Cross *et al.*, 2012), porém estudos sobre as ações farmacológicas dos corticoides em gatos são raros (Niessen *et al.*, 2013), e os protocolos terapêuticos são extrapolados de outras espécies e modificados com base na experiência clínica (Lowe, 2016).

A hepatopatia esteroideal em cães causa hepatomegalia, alterações laboratoriais e achados histopatológicos típicos de deposição de glicogênio e vacuolização nos hepatócitos (Costa *et al.*, 2013; Lowe, 2016). Em gatos, é citado que a hepatopatia esteroideal não ocorre (Feldman e Nelson, 2004) ou ocorre em menor frequência (Cross *et al.*, 2012), talvez por ser mais difícil de se detectar (Lowe, 2016).

Lesões hepáticas em gatos apresentam alta morbidade e mortalidade (Lidbury e Suchodolski, 2016). O diagnóstico de hepatopatias é feito com testes laboratoriais, exames de diagnóstico por imagem e exames histopatológicos (Alisson, 2012). A tomografia computadorizada (TC) auxilia no diagnóstico de diversas enfermidades (Kobayashi *et al.*, 2014). A estimativa do grau de atenuação radiográfica pela TC é importante para o diagnóstico e monitoramento de condições que alteram a densidade do órgão (Nakamura *et al.*, 2005; Lam *et al.*, 2014), e tem alta correlação com os achados histopatológicos (Kodama *et al.*, 2007). Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar possíveis alterações laboratoriais, tomográficas e histopatológicas do parênquima hepático de gatas submetidas à terapia com

prednisolona. A hipótese foi que a corticoterapia seria capaz de promover hepatopatia esteroideal em gatos.

MATERIAL E MÉTODOS

Os procedimentos relatados neste estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Uso de Animais (Ceua), sob licença 142/2014. Para a seleção do grupo experimental, foram realizados exame físico, hemograma, urinálise e dosagem dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA), gamaglutamiltransferase (GGT), ureia, creatinina, glicose, cortisol, hormônio estimulante da tireoide (TSH), T4 livre e T4 total.

O grupo experimental foi composto por quatro gatas adultas jovens (idade variando entre 12 e 36 meses), híginas, não castradas, sem raça definida e com peso corporal entre 2,5 e 4,0kg. Primeiramente, as gatas foram submetidas a um período de adaptação de 45 dias, ficando alojadas em baias coletivas com acesso à luz solar, que permitiam atividade física. Todas as gatas receberam água *ad libitum* e ração premium (Royal Canin® Premium gatos adultos, Descalvado, São Paulo, Brasil) três vezes ao dia.

A fase inicial (momento controle) correspondeu ao primeiro dia do experimento, sendo realizados TC, dosagem dos níveis séricos sanguíneos e análise histopatológica antes de se iniciar a prednisolona. A prednisolona foi, então, administrada por via oral, a cada 24 horas, a uma dose de 3mg/kg. No 30º dia da administração, foram realizados TC e dosagem dos níveis séricos da ALT, AST, GGT, FA, ureia, creatinina e glicose. A prednisolona foi administrada durante 60 dias. No último dia (fase final do protocolo experimental), foram realizados os mesmos exames do momento controle. As gatas foram pesadas semanalmente, e as doses administradas de prednisolona ajustadas quando necessário. Após o final do período experimental, a dose de prednisolona foi gradualmente reduzida em todas as gatas.

Para os exames de TC, as gatas foram submetidas a jejum hídrico de quatro horas e alimentar de oito horas. Para a realização de TC, foi feita fluidoterapia intravenosa (IV) com solução fisiológica em velocidade de infusão de 10mL/kg/h, para administração de medicação pré-

Hepatopatia esteroideal...

anestésica diazepam (0,5mg/kg) e indução anestésica com propofol (0,4 mg/kg). A manutenção anestésica foi feita com isoflurano diluído em oxigênio 100%. As gatas foram posicionadas em decúbito ventral.

Os exames de TC foram feitos com tomógrafo helicoidal (GE Hi-Speed FXI, Waukesha, Wisconsin, Estados Unidos) e protocolo com 120 kVp e mA automático na velocidade de uma rotação por segundo, *pitch* de 1 e diâmetro de matriz de 512 x 512 *pixels*. Primeiramente foram obtidas imagens sem contraste e, em seguida, com administração de contraste iodado intravenoso (ioversol, 2mL/kg). Foram obtidos cortes transversais de 2mm de espessura, no sentido craniocaudal, desde a cúpula diafragmática até as cristas ilíacas, com intervalos entre cortes de 1mm e com filtro para partes moles. Antes dos exames, o aparelho foi devidamente calibrado para melhor padronização dos resultados.

Após digitalização das imagens, calculou-se o valor de atenuação em unidades Hounsfield (HU) do fígado com base na média de três regiões de interesse do parênquima (ROI – regions of interest) e do baço a partir de um ROI. Estruturas vasculares não foram incluídas nos ROIs. Cada ROI foi selecionado manualmente por um único observador (F.S.C.), tendo uma área circular de $25 \pm 0,1\text{mm}^2$. A avaliação da radiodensidade hepática e esplênica foi realizada em três diferentes níveis de corte dos órgãos, totalizando nove ROIs para a análise hepática e três ROIs para a análise esplênica em cada gata. Foram selecionados ROIs no lobo lateral esquerdo, no lobo lateral direito e no lobo quadrado do fígado (Fig. 1), seguindo-se metodologia para humanos (Kodama *et al.*, 2007), e a segmentação do órgão baseou-se na posição da veia cava caudal e das veias hepáticas de cada gata. As imagens contrastadas ajudaram a delimitar a vascularização do fígado e a definir o ponto de análise. Para o baço, a medida foi feita na região de maior volume em cada nível de corte. Para determinação do grau de atenuação do fígado e do baço e razão entre esses órgãos, utilizaram-se as imagens sem contraste. As imagens foram avaliadas utilizando-se *software* comercial de visualização de imagens DICOM (OsiriX-64 *bits*, versão 7.0).

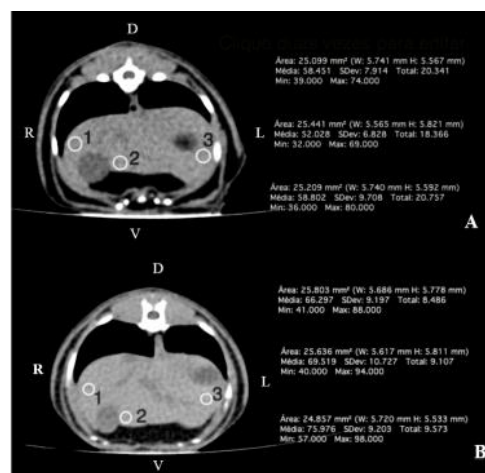


Figura 1. Pontos de medidas de atenuação radiográfica hepática em gata hígida antes (imagem A) e depois da administração oral de prednisolona (imagem B). 1 - lobo lateral direito, 2 - lobo quadrado, 3 - lobo lateral esquerdo. D: dorsal; V: ventral; L: esquerdo; R: direito.

Após a TC, realizou-se biópsia incisional do fígado das gatas, sendo coletados fragmentos da porção periférica dos lobos direito e esquerdo de cada gata antes e depois da administração da prednisolona, respectivamente. As amostras foram fixadas em formol tamponado, processadas de acordo com as técnicas de rotina para parafina e coradas pela hematoxilina-eosina (HE), coloração de ácido periódico de Schiff (PAS) e tricrômico de Mallory.

O grau de severidade da degeneração vacuolar dos hepatócitos das gatas tratadas com prednisolona durante 60 dias foi classificado de forma similar ao descrito por Lowe *et al.* (2008a), em que no grau 0, os hepatócitos não apresentam degeneração vacuolar; no grau 1, os hepatócitos apresentam degeneração vacuolar em até 33% do lobo; no grau 2, apresentam envolvimento entre 34 e 66% do lobo, e no grau 3, a degeneração vacuolar atinge mais de 66% do lobo.

Análise descritiva dos dados foi feita mediante distribuições absolutas e relativas para as variáveis categóricas. Média, desvio-padrão e coeficiente de variação para as variáveis numéricas foram analisados inferencialmente por meio dos testes de Friedman e Wilcoxon para dados pareados. A margem de erro utilizada foi de 5%, e os intervalos foram obtidos com 95% de confiabilidade.

RESULTADOS

Verificou-se diferença estatística ($P < 0,05$) entre os tempos de avaliação para as variáveis: peso, ALT, AST e glicose (Tab. 1). A média do peso aumentou em 30 dias e 60 dias em comparação com o momento inicial. Os valores médios da ALT aumentaram com o tempo de avaliação, tendo o maior aumento ocorrido de 30 dias para 60 dias. A média da AST na avaliação inicial foi

de 27,18UI/L e variou de 84,50 a 85,15UI/L com 30 e 60 dias respectivamente, sendo verificada diferença estatística entre a avaliação inicial e com 30 dias de prednisolona e entre a avaliação inicial e com 60 dias de prednisolona. A glicose aumentou após 30 dias de prednisolona (200,88g/dL) comparada com o valor inicial (91,75g/dL), mas diminuiu aos 60 dias (137,00g/dL) comparada com o 30º dia.

Tabela 1. Medidas de tendência central do peso e marcadores bioquímicos séricos de quatro gatas antes e após administração de prednisolona por 60 dias

Variável	Momento	Média	DP	CV
Peso (kg)	Inicial	3,13	0,75	24,00
	30 dias	3,44	0,81	23,44
	60 dias	3,95	0,72	18,20
ALT (UI/L)	Inicial	57,03	7,31	12,83
	30 dias	62,00	14,39	23,20
	60 dias	118,28	19,46	16,45
AST (UI/L)	Inicial	27,18	4,54	16,71
	30 dias	84,50	20,96	24,81
	60 dias	85,15	12,06	14,17
FA (UI/L)	Inicial	54,75	3,86	7,05
	30 dias	45,18	9,09	20,12
	60 dias	46,75	22,26	47,62
GGT(U/I)	Inicial	2,58	0,51	19,90
	30 dias	1,18	0,10	8,15
	60 dias	3,08	1,95	63,47
Ureia (mg/dL)	Inicial	54,58	5,91	10,82
	30 dias	46,38	1,56	3,37
	60 dias	47,30	2,56	5,40
Creatinina (g/dL)	Inicial	1,28	0,10	7,51
	30 dias	1,08	0,10	8,91
	60 dias	1,08	0,25	23,26
Glicose (g/dL)	Inicial	91,75 ^(A)	4,65	5,06
	30 dias	200,88 ^(B)	35,21	17,53
	60 dias	137,00 ^(C)	30,60	22,34
Cortisol (mcg/dL)	Inicial	2,25	0,31	13,82
	60 dias	0,51	0,22	43,10
TSH (ng/mL)	Inicial	0,17	0,04	21,48
	60 dias	0,17	0,08	47,66
T4 livre (ng/dL)	Inicial	2,68	0,59	21,97
	60 dias	1,83	0,27	14,81
T4 total (ng/dL)	Inicial	29,28	2,49	8,50
	60 dias	25,53	10,00	39,18

ALT – alanina aminotransferase; AST – aspartato aminotransferase; FA – fosfatase alcalina; GGT – gamaglutamiltransferase; TSH – hormônio estimulante da tireoide; T4 livre – tiroxina livre; T4 total – tiroxina total; DP – desvio-padrão; CV – coeficiente de variação.

Hepatopatia esteroideal...

Verificou-se diferença estatística entre os tempos de avaliação dos valores médios de radiodensidade do fígado e entre os lobos hepáticos (Tab. 2). Ressalta-se que, no fígado e em cada lobo hepático avaliado, a média de atenuação radiográfica foi menor na avaliação inicial, apresentando-se mais elevada na avaliação com 30 dias, seguida da avaliação com 60 dias. Os

testes de comparações múltiplas mostraram diferenças estatísticas significativas, exceto entre os tempos de avaliação com 30 dias e 60 dias do fígado e dos lobos hepáticos quadrado e esquerdo. Não houve diferença entre os tempos de avaliação do baço e da relação fígado/baço em cada tempo de avaliação ($P > 0,05$).

Tabela 2. Medidas de atenuação radiográfica em unidades Hounsfield (HU) e a relação entre o tempo de avaliação do fígado e do baço antes e durante administração de prednisolona por 60 dias, em quatro gatas

Variável	Tempo de avaliação	Média	DP	CV
Lobo hepático direito	Inicial	54,17	1,90	3,50
	30 dias	70,25	4,41	6,28
	60 dias	63,92	3,10	4,84
Lobo hepático quadrado	Inicial	53,17	2,94	5,53
	30 dias	67,92	6,43	9,47
	60 dias	64,08	3,46	5,40
Lobo hepático esquerdo	Inicial	53,33	4,01	7,52
	30 dias	67,67	5,64	8,33
	60 dias	63,33	3,66	5,78
Fígado	Inicial	53,56	2,73	5,10
	30 dias	68,61	5,32	7,75
	60 dias	63,78	2,97	4,66
Baço	Inicial	51,83	2,15	4,15
	30 dias	51,58	5,29	10,26
	60 dias	50,67	5,01	9,89
Relação do fígado/baço	Inicial	1,03	0,07	6,80
	30 dias	1,34	0,15	11,19
	60 dias	1,27	0,15	11,81

A análise histopatológica do fígado na fase inicial revelou os hepatócitos preservados e estando de modo radiado em relação à veia central (Fig. 2A). Entretanto, no fígado das gatas com 60 dias de prednisolona, foi constatada congestão, desorganização dos cordões de hepatócitos, degeneração vacuolar, necrose de hepatócitos e infiltrado mononuclear linfocitário (Fig. 2B), além de deposição de colágeno ao redor da veia centro lobular e espaço porta (Fig. 2C). A degeneração vacuolar dos hepatócitos com 60 dias de corticoterapia foi classificada em grau 3, de acordo com a metodologia descrita por Lowe *et al.* (2008a).

DISCUSSÃO

Verificou-se a existência de hepatopatia esteroideal no grupo experimental. Poucos estudos relatam a ocorrência de hepatopatia secundária à administração de corticoides em gatos (Ferasin, 2001; Lowe *et al.*, 2008a), mas alguns autores questionam sua existência (Feldman e Nelson, 2004). Hepatopatia relacionada ao hiperadrenocorticismio iatrogênico em gatos foi sugerida em dois casos devido ao aumento da atividade das enzimas hepáticas e hepatomegalia (Ferasin, 2001).

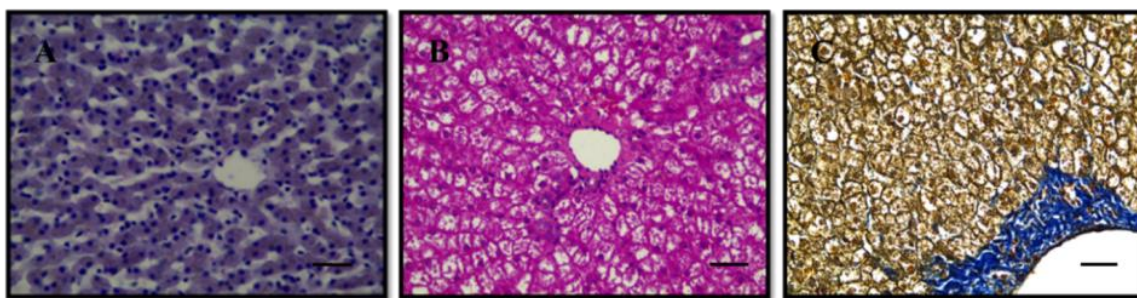


Fig. 2. Fotomicrografia do fígado de gatas antes e durante administração de prednisolona por 60 dias. (A) fase inicial, (HE): observar os hepatócitos em forma de fileiras ou cordões de forma radiada à veia central. (B) fase final – 60 dias com prednisolona, (HE), sinais de desorganização dos cordões de hepatócitos e sinais de degeneração vacuolar e necrose de hepatócitos. (C) fase final – 60 dias com prednisolona, tricrômico de Mallory, ausência de sinais de fibrose entre os hepatócitos. Barra de 50µm.

Em cães, a administração de glicocorticoides, mesmo por curtos períodos, resulta em alterações hepáticas (Abdou *et al.*, 2013; Costa *et al.*, 2013; Sobczak-Filipiak *et al.*, 2014), caracterizadas por vacuolização citoplasmática dos hepatócitos e aumento da atividade sérica de FA, GGT e ALT (Abdou *et al.*, 2013; Chapman e Hostutler, 2013; Costa *et al.*, 2013). Alterações ultrassonográficas (Abdou *et al.*, 2013) e tomográficas (Costa *et al.*, 2013) também já foram descritas em cães.

O hiperadrenocorticismos espontâneo em gatos é raro (Gunn-Moore, 2005; Cross *et al.*, 2012; Niessen *et al.*, 2013; Valentin *et al.*, 2014), e existem poucas informações sobre os achados clínicos, laboratoriais e de diagnóstico por imagem (Cross *et al.*, 2012; Valentin *et al.*, 2014). Um estudo retrospectivo de 30 gatos com hiperadrenocorticismos espontâneo identificou alterações ultrassonográficas, incluindo hepatomegalia e hiperecogenicidade do parênquima, no fígado de 14 animais (Valentin *et al.*, 2014).

Perda de peso é um achado frequente em gatos com hiperadrenocorticismos (Feldman e Nelson, 2004) devido aos efeitos catabólicos do excesso de cortisol (Lowe *et al.*, 2008b). Entretanto, um aumento do peso foi verificado no presente experimento, fato também descrito no hiperadrenocorticismos iatrogênico (Ferasin, 2001). Valentin e colaboradores (2014) observaram que 23% dos gatos com hiperadrenocorticismos apresentaram ganho de peso. O curto período de administração de prednisolona no presente estudo pode estar relacionado ao ganho de peso por indução à polifagia.

Quanto à hiperglicemia observada, a maioria dos gatos com hiperadrenocorticismos apresentam *diabetes mellitus* (Niessen *et al.*, 2013) devido à maior sensibilidade aos efeitos diabetogênicos pelo excesso de cortisol (Lowe *et al.*, 2008a), diferentemente da espécie canina, que só desenvolve *diabetes mellitus* em casos mais graves de hiperadrenocorticismos. Corticosteroides podem diminuir a sensibilidade da insulina em gatos (Lowe *et al.*, 2009; Rand, 2013; Lowe, 2016), porém não existem descrições detalhadas da taxa de reposição de glicose e fluxos metabólicos em gatos diabéticos. Supõe-se que a sensibilidade à insulina do fígado seja acompanhada de um aumento da produção endógena de glicose a partir do estímulo à glicogenólise, como em humanos (Lowe *et al.*, 2008b). Glicocorticoides antagonizam os efeitos da insulina no fígado e aumentam a produção de glicose (Lowe *et al.*, 2008b; Lowe, 2016). A síntese de glicogênio também é estimulada pela inibição da enzima glicogênio-fosforilase e ativação da glicogênio-sintase (Schake *et al.*, 2002).

As alterações na atividade sérica das enzimas ALT e AST também ocorrem no hiperadrenocorticismos felino (Gunn-Moore, 2005). A atividade sérica da FA não foi alterada nos gatos deste estudo; em cães, entretanto, ocorre aumento de FA no hiperadrenocorticismos (Lowe *et al.*, 2008b; Cross *et al.*, 2012; Niessen *et al.*, 2013; Lowe, 2016). Essa diferença pode ser justificada pela carência da isoenzima da fosfatase alcalina induzida por corticoides em gatos (Lowe *et al.*, 2008b; Cross *et al.*, 2012; Lowe, 2016). Por esse motivo, qualquer elevação da atividade sérica

da FA total em gatos deve ser considerada clinicamente relevante (Cross *et al.*, 2012).

A análise tomográfica tem sido amplamente utilizada na medicina humana para o diagnóstico de hepatopatias difusas, tais como esteatose ou acúmulo de glicogênio hepatocelular (Festi *et al.*, 2013), o que minimiza a realização de biopsias (Davidson *et al.*, 2006; Kodama *et al.*, 2007). Na medicina veterinária, a utilização da TC para diagnóstico de hepatopatias difusas é descrita em cães (Costa *et al.*, 2013), gatos (Nakamura *et al.*, 2005; Lam *et al.*, 2014) e quelônios (Marchiori *et al.*, 2015).

O aumento da atenuação radiográfica do parênquima hepático, verificado por meio das análises dos ROIs e em razão da atenuação entre fígado e baço, ocorreu em todas as gatas de forma difusa e similar em todos os lobos hepáticos. As análises histopatológicas demonstraram alterações hepatocelulares compatíveis com degeneração vacuolar semelhantes ao observado em gatos tratados com glicocorticoides (Lowe *et al.*, 2008a). Em humanos, o acúmulo de glicogênio hepático é a principal causa de fígados hiperatenuantes, e estudos *in vitro* demonstram que, para cada aumento de 1% da concentração de glicogênio hepático, ocorre um aumento do coeficiente de atenuação de raios-X entre 2,5 e 3,0HU na TC (Tsujiimoto *et al.*, 2006). Especificamente em gatos, uma diminuição proporcional da gordura em relação ao glicogênio hepacelular parece ser a causa do aumento do grau de atenuação radiográfica do fígado.

Como limitações desta pesquisa, destaca-se que múltiplas variáveis podem afetar a atenuação radiográfica, tais como Kvp, mA, algoritmo de reconstrução, espessura de corte, entre outras (Lam *et al.*, 2014). Entretanto, acredita-se que a interferência desses fatores tenha sido baixa, pois os exames foram realizados nas mesmas gatas, em momentos diferentes, utilizando-se o mesmo aparelho e protocolo tomográfico em todos os estudos, com calibração prévia do tomógrafo.

Pode-se concluir que o uso de prednisolona a cada 24 horas, por via oral, na dose de 3,0mg/kg, promove hepatopatia esteroideal em gatos, desencadeando aumento na atividade sérica de ALT e AST, hiperglicemia, aumento da atenuação radiográfica do parênquima hepático no exame tomográfico e alterações histopatológicas

importantes. Apesar de os gatos serem considerados menos susceptíveis aos efeitos colaterais dos glicocorticoides, sugere-se cautela e monitoramento dos pacientes quando necessária a administração de altas doses, mesmo por curtos períodos de tratamento.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pelo auxílio financeiro.

REFERÊNCIAS

- ALLISON, R.W. Laboratory evaluation of the liver. In: Thrall, M.A.G.; WEISER, R.; ALLISON, W.; CAMPBELL, T.W. (Eds) *Veterinary hematology and clinical chemistry*. Hoboken: Wiley Blackwell, 2012, p. 401-424.
- ABDOU, O.A.; KELANY, W.M.; TORAD, F.A.; YEHIA, S.G. Ultrasonographic, morphologic and biochemical alterations in experimentally induced steroid hepatopathy in dogs. *Global Vet.*, v.11, p.123-130, 2013.
- BERGMANN, T.K.; BARRACLOUGH, K.A.; LEE, K.J.; STAATZ, C.E. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of prednisolone and prednisone in solid organ transplantation. *Clin. Pharmacokinet.*, v.51, p.711-741, 2012.
- CHAPMAN, S.E.; HOSTUTLER, R.A. A laboratory diagnostic approach to hepatobiliary disease in small animals. *Vet. Clin. N. Am. Food Anim. Pract.*, v. 43, p.1209-1225, 2013.
- COSTA, L.A.V.S.; OLIVEIRA, D.C.; LOPES, B.F. *et al.* Quantitative computed tomography of the liver in dogs submitted to prednisone therapy. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.65, p.1084-1090, 2013.
- CROSS, E.; MORELAND, R.; WALLACK, S. Feline pituitary-dependent hyperadrenocorticism and insulin resistance due to a plurihormonal adenoma. *Top Companion Anim. Med.*, v.27, p.8-20, 2012.
- DAVIDSON, L.E.; KUK, J.L.; CHURCH, T.S.; ROSS, R. Protocol for measurement of liver fat by computed tomography. *J. Appl. Physiol.*, v.100, p.864-868, 2006.

- FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. Glucocorticoid therapy. In: FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. (Eds.). *Canine and feline endocrinology and reproduction*. 3.ed. St Louis, W.B.: Saunders, 2004. p.464-483.
- FERASIN, L. Iatrogenic hyperadrenocorticism in a cat following a short therapeutic course of methylprednisolone acetate. *J. Feline Med. Surg.*, v.3, p.87-93, 2001.
- FESTI, D.; SCHIUMERINI, R.; MARZI, L.; DI BIASE, A.R. *et al.* Review article: the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease – availability and accuracy of non-invasive methods. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, v.37, p.392-400, 2013.
- GUNN-MOORE, D. Feline endocrinopathies. *Vet. Clin. Small Anim.*, v.35, p.171-210, 2005.
- KOBAYASHI, T.; KOIE, H.; KUSUMI, A.; KITAGAWA, M. *et al.* Comparative investigation of body composition in male dogs using CT and body fat analysis software. *J. Vet. Med. Sci.*, v.76, p.439-446, 2014.
- KODAMA, Y.; NG, C.S.; WU, T.T.; AYERS, G.D. *et al.* Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. *AJR Am. J. Roentgenol.*, v.188, p.1307-1321, 2007.
- LAM, R.; NIESSEN, S.J.; LAMB, C. X- ray attenuation of the liver and kidney in cats considered at varying risk of hepatic lipidosis. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v.55, p.141-146, 2014.
- LIDBURY, J.A.; SUCHODOLSKI, J.S. New advances in the diagnosis of canine and feline liver and pancreatic disease. *Vet. J.*, v.215, p.87-95, 2016.
- LOWE, A.D. Glucocorticoids in feline dermatology. In: LITTHE, S. *August's consultation in feline internal medicine*. [s.l.]: Elsevier, 2016. v.7, p.326-333.
- LOWE, A.D.; CAMPBELL, K.L.; BARGER, A.; SCHAEFFER, D.J.; BORST, L. Clinical, clinicopathological and histological effects observed in 14 cats treated with glucocorticoids. *Vet. Rec.*, v.162, p.777-783, 2008a.
- LOWE, A.D.; CAMPBELL, K.L.; GRAVES, T. Glucocorticoids in the cat. *Vet. Dermatol.*, v.19, p.340-347, 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. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v.45, p.215-224, 2009.
- MARCHIORI, A.; SILVA, I.C.C.; BONELLI, M.A.; ZANOTTI, L.C.R.A. *et al.* Use of computed tomography for investigation of hepatic lipidosis in captive *Chelonoidis carbonaria* (SPIX, 1824). *J. Zoo Wildl. Med.*, v.46, p.320-324, 2015.
- NAKAMURA, M.; CHEN, H.M.; MOMOI, Y.; IWASAKI, T. Clinical application of computed tomography for the diagnosis of feline hepatic lipidosis. *J. Vet. Med. Sci.*, v.67, p.1163-1165, 2005.
- NIESSEN, S.J.M.; CHURCH, D.B.; FORCADA, Y. Hypersomatotropism, acromegaly, and hyperadrenocorticism and feline. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.*, v.43, p.319-350, 2013.
- RAND, J. Pathogenesis of feline diabetes. *Vet. Clin. N. Am. Food Anim. Pract.*, v.43, p.221-231, 2013.
- SCHACKE, H.; DOCKE, W.; ASADULLAH, K. Mechanisms involved in side effects of glucocorticoids. *Pharmacol. Ther.*, v.96, p.23-43, 2002.
- SOBCZAK-FILIPIAK, M.; SZAREK, J.; CZOPOWICZ, M.; MIECZKOWSKA, J.; LECHOWSKI, R. Hepatic stellate cells in the liver of dogs with steroid-induced hepatopathy. *Bull. Vet. Inst. Pulawy*, v.58, p.273-276, 2014.
- TSUJIMOTO, T.; TAKANO, M.; NISHIOFUKU, M.; YOSHIJI, H. *et al.* Rapid onset of glycogen storage hepatomegaly in a type-2 diabetic patient after a massive dose of long-acting insulin and large doses of glucose. *Internal. Med.*, v.45, p.469-473, 2006.
- VALENTIN, S.Y.; CORTRIGHT, C.C.; NELSON, R.W.; PRESSLER, B.M. *et al.* Clinical findings, diagnostic test results, and treatment outcome in cats with spontaneous hyperadrenocorticism: 30 cases. *J. Vet. Intern. Med.*, v.28, p.481-487, 2014.