

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v18n06e1605>

Remissão do diabetes mellitus em cadela não castrada: Relato de caso

Jéssica Adrien Miane Queiroz^{1*}, Gislaine Nonino Rosa²

¹Médica Veterinária, Pós-graduada em Endocrinologia e Metabologia de Cães e Gatos pela Associação Nacional de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais, São Paulo, Limeira, São Paulo, Brasil.

²Mestre em Genética e Biologia Molecular pela UNICAMP, Pós-graduada em Endocrinologia e Metabologia, Terapia Intensiva e Odontologia Veterinária pela Anclivepa, São Paulo, Membro da ABEV – Associação Brasileira de Veterinária e da ESVE – Associação Europeia de Endocrinologia Veterinária. Campinas, São Paulo, Brasil.

*Autor para correspondência, e-mail: jessicamiane@hotmail.com

Resumo. Diabetes Mellitus (DM) é uma das endocrinopatias mais comuns entre os cães. Trata-se de um conjunto de transtornos metabólicos resultante da falta de sensibilidade dos tecidos à ação da insulina e/ou sua deficiência relativa ou absoluta. As manifestações clínicas observadas são poliúria, polidipsia, polifagia, emagrecimento, hiperglicemia e glicosúria persistentes. Sua classificação e etiologia nos cães ainda não é bem definida, mas pode estar associada a fatores imunomediados, genéticos, infecciosos, hormonais, metabólicos e alguns fármacos. De acordo com as diretrizes AHAA[®] 2018 (*American Animal Hospital Association*), para o manejo do Diabetes em cães e gatos, em todos os casos, as estratégias terapêuticas incluem: insulinoterapia, manejo alimentar, reconhecimento, eliminação/minimização de fatores associados a resistência a ação da insulina. Este relato apresenta o caso de uma cadela, da raça Yorkshire Terrier, não castrada, de oito anos de idade, apresentando por ocasião do diagnóstico do DM características clínicas sugestivas de diestro e nódulo mamário. A abordagem terapêutica foi novo manejo alimentar com alimento comercial seco coadjuvante para diabéticos e calorias adequadas a sua condição de escore corporal, fracionados em refeições iguais antes da aplicação da insulina e realização de ovário histerectomia. Após início do tratamento, pode-se acompanhar redução da hiperglicemia persistente com melhora nas manifestações clínicas mesmo antes das abordagens cirúrgicas, à medida que o diestro progredia para anestro. Conclui-se que, apesar da remissão do DM canino ser incomum, é possível quando instituída insulinoterapia adequada associada a ajuste de dieta e a redução de fatores de resistência a ação da insulina.

Palavras-chave: Canino. diabetes mellitus, diestro, endocrinopatia, remissão

Remission of diabetes mellitus in an intact female dog: Case report

Abstract: Diabetes Mellitus (DM) is one of the most common endocrinopathies among dogs. It is a set of metabolic disorders resulting from tissues' lack of sensitivity to insulin action, and/or its relative or absolute deficiency. The clinical manifestations observed include polyuria, polydipsia, polyphagia, weight loss, persistent hyperglycemia, and glucosuria. Its classification and etiology in dogs are not yet well defined but may be associated with immune-mediated, genetic, infectious, hormonal and metabolic factors, as well as certain pharmaceuticals. According to the AHAA[®] 2018 guidelines (*American Animal Hospital Association*) for Diabetes Management in Dogs and Cats, therapeutic strategies in all cases include insulin therapy, dietary management, and recognition and elimination/minimization of factors associated with insulin resistance. This report presents the case of an 8-year-old intact a dog, Yorkshire Terrier breed, presenting clinical characteristics suggestive of diestrus and mammary nodule at the time of the DM diagnosis. The therapeutic strategy included adjunctive diet for diabetic patients, adequate caloric

intake, insulin therapy, ovariohysterectomy and mastectomy. After the start of treatment, a reduction in persistent hyperglycemia with improvement of clinical manifestations could be observed even before surgical approaches, as diestrus progressed to anestrus. It is concluded that, although canine DM remission is uncommon, it is possible when appropriate insulin therapy is instituted associated with dietary adjustment and reduction of factors causing insulin resistance.

Keywords: Canine diabetes mellitus, diestrus, endocrinopathy, remission

Introdução

Diabetes Mellitus (DM) é uma das endocrinopatias mais comuns entre os cães ([Mesquita et al., 2022](#); [Silva, 2011](#)). Trata-se de um conjunto de transtornos metabólicos, do metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, resultante da falta de sensibilidade dos tecidos à ação da insulina e/ou sua deficiência relativa ou absoluta ([Catchpole et al., 2008](#); [Faria, 2007](#); [Feldman et al., 2014](#); [Mesquita et al., 2022](#); [Silva, 2011](#)). Classicamente, os pacientes se apresentam com poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento, devido às dificuldades do corpo em utilizar a glicose e, conseqüentemente, apresentando hiperglicemia e glicosúria persistentes ([Catchpole et al., 2008](#); [Faria, 2007](#); [Feldman et al., 2014](#); [Hagman, 2018](#); [Mesquita et al., 2022](#); [Silva, 2011](#)).

A idade ao diagnóstico pode variar entre 5 – 15 anos. Algumas raças são mais predispostas como, por exemplo, o Samoieda, Schnauzers Miniatura, Pugs e Poodles, a depender da sua popularidade regional. Há uma maior incidência nas fêmeas quando comparados aos machos ([Fall et al., 2007](#); [Feldman et al., 2014](#); [Guptill et al., 2003](#); [Hess, 2010](#)).

Fazendo um paralelo a classificação do DM humano proposta pela Associação Americana de Diabetes, os cães diagnosticados com DM clinicamente se assemelham ao Diabetes Tipo 1, pois na sua maioria, dependem de insulino terapia desde o diagnóstico. ([ADA, 2022](#); [Catchpole et al., 2013](#)). Entretanto, nos cães, apesar dessa semelhança, sua classificação e etiologia ainda não é bem definida, mas pode ser comparada aos humanos com o Diabetes Autoimune Latente em Adultos (*L.A.D.A.*), por apresentar componentes imunomediados e se iniciar na fase adulta ([Catchpole et al., 2008](#); [Ettinger et al., 2017](#); [Feldman et al., 2014](#)).

Os pilares do tratamento para o DM se pautam na associação da insulino terapia e manejo alimentar, visando o equilíbrio entre os níveis de proteína e carboidratos com restrição de calorias e gordura, bem como a redução e ou eliminação dos fatores de risco que possam causar resistência a ação da insulina. ([Ader & Bergman, 2021](#); [Aptekmann et al., 2011](#); [Behrend et al., 2018](#); [Meyrer, 2014](#)).

Este relato apresenta o caso de uma cadela, não castrada, diagnosticada com diabetes mellitus e que apresentou remissão após início da abordagem terapêutica e progressão do diestro para anestro.

Relato de caso

Foi atendida uma cadela da raça Yorkshire Terrier, de oito anos de idade, não castrada, pesando 4,4 kg. Havia passado por atendimento em clínico geral duas semanas antes, em função das manifestações clínicas de poliúria, polidipsia e emagrecimento. Na admissão, a glicemia se encontrava HI (*High*), ou seja, maior que os limites de mensuração do glicosímetro portátil. Foi internada para monitoramento e controle glicêmico, sendo liberada em 24 horas, com glicemia em 142 mg/dL e prescrição de insulina de ação intermediária NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) na dose de 2 UI (0,45 UI/kg) a cada 12 horas. Os tutores notaram melhora na poliúria e polidipsia.

Durante anamnese, em atendimento especializado endocrinológico, no dia 28/12/2022 (dia 0), os tutores relataram que o último cio evidente da paciente havia sido há cerca de 12 meses e que em geral apresentava intervalos entre cios longos, maiores que 180 dias. Referiram normorexia e uso de alimento comercial de manutenção de categoria premium, não pesado, ofertado em esquema de livre demanda. Negaram qualquer comorbidade em curso ou pregressa, assim como o uso de glicocorticoides em qualquer apresentação ou via de administração, cetoconazol ou fenobarbital recente, mas que já havia feito uso de tratamentos otológicos há muitos anos antes.

Em relação ao manejo da insulino terapia, estavam fazendo uso da insulina Novolin® NPH, armazenada sob refrigeração na prateleira do refrigerador. Agitavam o frasco vigorosamente antes do uso. As aplicações eram feitas em local adequado, na lateral do tronco, porém sem alterar os lados e usavam para tanto uma seringa U-100 com 50 UI. Realizavam aferições antes da aplicação, com o glicosímetro Accu Chek Guide (Ache®), em amostra capilar de pavilhão auricular.

Ao exame físico, a paciente apresentou escore de condição corporal 5/9, escore de massa magra 2/3, flacidez abdominal, indolor, apresentando galactorreia e aumento de volume irregular com nodulações em M4 direita e ao menos uma das nodulações com textura mais firme, mucosa vulvar hiperemiada e edemaciada, sugerindo fase de diestro. Pressão arterial sistêmica 160 mmHg pelo método doppler vascular, utilizando manguito 02 em membro torácico esquerdo. Demais parâmetros dentro da normalidade. Foi mensurada a glicemia, com valor de 152 mg/dL (referência: 60 a 118 mg/dL) em amostra de veia cefálica, com glicosímetro portátil validado para cães Accu-Chek Active (Ache®).

Exceto por uma hiperproteinemia plasmática, os exames apresentados na primeira consulta estavam inalterados. Alguns aspectos do manejo foram corrigidos, especialmente no que tange a homogeneização e armazenamento da insulina, a dose foi mantida em 2 UI (0,45 UI/kg) a cada 12 horas (BID). Imediatamente após a alimentação e novos exames foram requisitados para uma melhor compreensão da condição geral da paciente.

Recomendou-se mensurações glicêmicas pontuais em jejum pré-insulina pela manhã e à noite e, também, mensurações aleatórias no Nadir da insulina, em aproximadamente quatro a seis horas após sua aplicação. Além disso, solicitou-se a realização de curvas glicêmicas para acompanhamento. Da mesma forma, foram abordados indicação cirúrgica de ovário histerectomia em caráter de urgência, devido resistência a ação da insulina exercida pela progesterona da fase de diestro, seguida de mastectomia, pois tumores mamários também podem causar resistência insulínica pela produção de GH e fatores de inflamação tecidual.

Foi prescrito alimento comercial seco coadjuvante para diabéticos raças pequenas com restrição de gordura e níveis adequados de proteína e carboidratos (Premier Obesidade Raças Pequenas®, em 3.945/kg) e o requerimento energético basal foi calculado utilizando a fórmula $70 \times \text{peso atual} \times 0,75$, totalizando 216 kcal/dia. O volume final de 56 g de alimento ao dia, recomendado fracionamento em duas refeições iguais de 28 g pela manhã e 28 g à noite antes da aplicação da insulina. Além disso, adicionado também um lanche entre as aplicações composto por alguns legumes como chuchu e abobrinha.

Seguindo as recomendações anteriores, tutora manteve contato enviando as mensurações de glicemias e curvas glicêmicas, apresentando glicemias pré-insulina acima de 100 mg/dL e sem sinais de hipoglicemia no Nadir da insulina, não sendo necessário nenhum ajuste quanto a insulino terapia, conforme podem ser acompanhadas na [tabela 1](#).

No dia 12, paciente com níveis glicêmicos pré-insulina abaixo de 100 mg/dL, sendo necessário alimentar e, mesmo após uma hora, continuava com níveis abaixo de 47 mg/dL, reforçando com mais uma porção de alimento e, após quase quatro horas, apresentou glicemia 88 mg/dL. Nesse caso, não houve a aplicação de insulina. No dia seguinte (dia 13), a pré-insulina da manhã foi de 193 mg/dL, mantendo a mesma rotina alimentar e de aplicação. Após aproximadamente cinco horas da aplicação, a glicemia estava em 89 mg/dL e, no pré-insulina da aplicação noturna, estava 97 mg/dL, havendo a necessidade de alimentar e após duas horas, estava em 49 mg/dL. Foi oferecido mais alimento e, após duas horas, glicemia estava em 101 mg/dL ([Tabela 2](#)).

Após 29 dias do atendimento e do início da terapia, em retorno presencial, tutora negou presença de poliúria e polidipsia, houve melhora em comportamento referindo estar mais ativa, com bom apetite, sem polifagia e realizando passeios diários pela manhã após aplicação de insulina e alimentação.

Em exame físico, a paciente apresentou um ganho de peso de 0,6% por semana, alterando seu escore de condição corporal para 6/9, escore de massa magra 3/3 e concentração de glicose em 103 mg/dL, quatro horas após a aplicação da insulina. Apresentou discreta melhora em relação a vulva, que estava menos edemaciada, pálida e sem secreção, mamas ainda aumentadas, com nodulações em M4 direita inalterada e galactorreia, sugerindo início da regressão do diestro.

Tabela 1. Glicemia apresentada após abordagem terapêutica inicial com insulina de ação intermediária NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) em cadela com diabetes mellitus

Dias	Horas	Glicemia, mg/dL	Procedimento
1	08:00	183	2UI NPH
	12:00	120	-
	20:00	315	2UI NPH
	00:00	104	-
2	08:00	245	2 UI NPH
	12:00	206	-
	20:00	232	2 UI NPH
3	08:00	235	2 UI NPH
	13:30	279	-
	20:00	257	2 UI NPH
4	08:00	358	2 UI NPH
	14:00	124	-
	20:00	171	2 UI NPH
	00:00	105	-
5	08:00	214	2 UI NPH
	14:00	216	-
	20:00	159	2 UI NPH
	23:45	90	-
6	08:00	206	2 UI
	13:00	199	-
	20:00	183	2 UI
	00:00	114	-

No dia 14, em contato via telefone, com base nas aferições enviadas, tutora foi orientada a reduzir a dose da insulina para 1,5 UI a cada 12 horas (0,34 UI/kg) e, se necessário, incluir alguns grãos de ração no lanche. Recomendou-se não aplicar a insulina se glicemia abaixo de 100 mg/dL e, nesse caso, alimentá-la e mensurar após uma hora, aplicando a insulina apenas glicemia acima de 150 mg/dL. Além disso, em caso de glicemia abaixo de 150 mg/dL e paciente não se alimentar, recomendou-se mais aferições ao longo do dia.

Tabela 2. Glicemias apresentadas antes e após redução da dose inicial

Dias	Horas	Glicemia, mg/dL	Procedimento
12	08:00	174	2UI NPH
	12:00 – 14:00	102	-
	20:00	70	-
	22:30	47	Oferecido alimento
	00:00	88	-
13	08:00	193	2 UI NPH
	13:00	89	-
	20:00	97	-
	22:00	49	Oferecido alimento
	22:40	45	Oferecido alimento
	00:00	68	-
14	00:40	101	-
	08:00	238	1,5 UI NPH
	11:00	115	-
	20:00	105	1,5 UI NPH
	23:00	74	-

Foram apresentados os exames solicitados no dia do atendimento, evidenciando hipercolesterolemia de 311,5 mg/dL (ref. 135 a 270 mg/dL) e triglicerídeos, com valores dentro da normalidade. Ao exame ultrassonográfico abdominal, observadas alterações relacionadas ao endométrio e ovários com presença de estruturas císticas, sugestivo de hiperplasia endometrial cística, folículos e/ou cistos ovarianos. Glândula adrenal esquerda medindo cerca de 1,64 cm de comprimento e 0,39 cm de espessura em polo caudal e dimensões aumentadas em polo cranial devido à presença de lesão nodular, medindo cerca de 0,58 cm x 0,65 cm em seu eixo longitudinal. Adrenal direita com dimensões aumentadas, medindo cerca de 1,74 cm de comprimento x 0,56 cm de espessura polo caudal e cerca de 0,44 cm de espessura em polo cranial, sugerindo hiperplasia de adrenal direita. Fígado e vesícula biliar sugerindo doença hepática gordurosa e lama biliar. respectivamente, baço com presença duas lesões nodulares em seu parênquima,

localizada na transição de corpo e terço cranial esplênico medindo 0,42 cm x 0,48 cm e outra medindo cerca de 0,84 cm x 1,30 cm, localizada em terço cranial esplênico. Demais estruturas dentro da normalidade de ultrassom.

A amostra de urina foi coletada por cistocentese e apresentou proteinúria 1+ (referência: Negativo a 1+), RPCU dentro na normalidade e sem crescimento bacteriano. Exames cardiológicos de eletrocardiograma e ecocardiograma apresentando arritmia sinusal fisiológica e escape valvar mitral, respectivamente.

A tutora relatou que no dia 16, reduziu as doses de insulina para 1 U pela manhã e 0,5 U à noite, sem recomendação médica. Mesmo com essa redução, nas mensurações realizadas do período, pode-se constatar vários episódios de hipoglicemia no Nadir da insulina, em dias aleatórios e até poucas horas após sua aplicação, variando entre 44 e 85 mg/dL ([Tabela 3](#)).

A dose de insulina foi reduzida para 0,5 U (0,11 U/kg), recomendado não aplicar se as glicemias estiverem abaixo de 100 mg/dL e, nesse caso, alimentar e aferir após uma hora. Além disso, mantido as mesmas recomendações alimentares anteriores e monitoramento ultrassonográfico de baço e adrenais. Reforçada a indicação de ovariectomia em caráter de urgência, bem como mastectomia.

Tabela 3. Glicemias apresentadas no retorno, 29 dias após início da abordagem terapêutica, evidenciando episódios hipoglicemias (glicemias inferiores a 60mg/dL)

Dias	Horas	Glicemia, mg/dL	Procedimento
24	08:00	103	1 UI NPH
	14:00	77	-
	20:00	107	0,5 UI NPH
25	11:00	157	1 UI NPH
	15:00	65	Mudança de horário de aplicação devido jejum para coleta de exames laboratoriais.
	20:00	75	
	23:40	55	
	00:00	60	
26	08:00	136	1 UI NPH
	13:00	83	-
	20:00	92	-
	00:00	58	-
27	08:00	149	1 UI NPH
	12:00	91	-
	20:00	122	0,5 UI NPH
	23:00	64	-
28	08:00	159	1 UI NPH
	12:00	59	-

No dia 34, realizou-se o procedimento cirúrgico de ovariectomia sem intercorrências perioperatórias. Os níveis glicêmicos pré-operatório estavam em 96 mg/dL, aumentando para 213 mg/dL e beta hidroxibutirato (BHB) em 0,2 mmol/L. no pós-operatório. Após duas horas, a glicemia reduziu para 77 mg/dL e iniciado fluido glicosado a 3% intravenoso. Após quatro horas, a paciente já plenamente acordada, recusou alimentação e a glicemia estava 123 mg/dL, retirado o fluido. Posteriormente, 10 horas pós procedimento, glicemia estava em 49 mg/dL. A paciente alimentou-se com a tutora e permanecia ativa, com excelente controle de dor. Liberada com recomendações de mensuração a cada duas horas até glicemia acima de 100 mg/dL e prescrição por via oral de amoxicilina com clavulanato 11 mg/kg e cloridrato de tramadol de 2,6 mg/kg a cada 12 horas com administração de ranitidina previamente às medicações. Nos dois dias subsequentes, manteve-se contato via telefone e a paciente manteve-se bem, normoglicêmica.

Em novo retorno, realizado no dia 49 para remoção dos pontos, tutora refere paciente ativa, em bom estado geral, interativa, apetite regular com ausência de manifestações clínicas relacionadas à poliúria e polidipsia, sem intercorrências no pós-operatório, finalizada as medicações e se apresentava sem insulino terapia desde o dia da intervenção cirúrgica, isto é, aproximadamente 16 dias, com níveis de glicemia abaixo de 100 mg/dL na maior parte do período. A terapia com insulina foi suspensa, mantida a orientação de manejo alimentar cada 12 horas de 35 gramas de alimento comercial seco coadjuvante para diabéticos de raças pequenas com frango desfiado e um lanche de 30 gramas de frango com legumes entre as refeições. Além disso, monitorar a glicemia a cada oito horas durante um período médio de 15

dias e planejamento de mastectomia. Após esse período, a paciente se manteve com concentrações de glicose abaixo dos 100 mg/dL, evoluindo definitivamente à remissão do diabetes.

Posteriormente, 140 dias passados do primeiro atendimento especializado, tutora refere-se a paciente ativa, interativa e em bom estado geral. Realiza passeios diários com excelente ânimo. Refere-se normoglicemia e sem insulino-terapia há 107 dias. Ao exame físico, apresenta escore de condição corporal 6/9, escore de massa muscular 3/3 e ganho de peso semanal aproximado de 0,4% desde o dia 0. Durante inspeção e palpação de cadeia mamária, ainda com formação em M4 direita de aproximadamente 5 cm e outras pequenas nodulações entre M4 e M5, demais mamas sem alterações assim como cadeia mamária contralateral. Notou-se ausência de galactorreia.

Devido ganho de peso, foi enfatizado necessidade de manejo alimentar mais rigoroso e reforçou-se a indicação de mastectomia direita. Solicitou-se exames laboratoriais pré-anestésico, citologia aspirativa de nodulação em M4, realização de exames de imagem como ultrassonografia abdominal e radiografia torácica, em três posições para pesquisa de metástase (dorso ventral, decúbito lateral esquerdo e direito). Além disso, recomendou-se mensurar as glicemias cada 48 horas, aleatoriamente, por tempo indeterminado.

Resultado da análise citológica de nódulo em mama M4 direita, de aproximadamente dois cm, descreve celularidade sugestiva de adenoma/adenocarcinoma mamário, recomendando então exame histopatológico para diagnóstico definitivo. Radiografia sem evidências de nódulos metastáticos maiores que 5 mm dispersos pelo parênquima pulmonar. Exames laboratoriais pré-anestésicos dentro da normalidade para a paciente, sendo encaminhada para realização de mastectomia total direita.

Procedimento cirúrgico realizado no dia 161, sem intercorrências no transoperatório e pós-operatório imediato, glicemia de 122 mg/dL, mensurada com glicosímetro Free Style Optium Neo (Abbot®), mantendo-se normoglicêmica durante todo o período. Prescrição, por via oral, de amoxicilina com clavulanato de 11 mg/kg, dipirona de 25 mg/kg e cloridrato de tramadol de 2,6 mg/kg à cada 12 horas e meloxicam de 0,1 mg/kg à cada 24 horas. Tutores orientados a mensurar a glicemias à cada 8 horas nos primeiros dois dias após cirurgia, depois retomar a cada 48 horas, aleatoriamente. Cadeia mamária encaminhada para análise histopatológica.

No dia 175, realizado retorno para remoção dos pontos, paciente apresentando cicatrização completa. Tutora refere-se paciente normoglicêmica desde as primeiras 24 horas pós-operatórias, ainda fazendo aferições à cada 48 horas, estando todas dentro da normalidade, em média 60 a 118 mg/dL.

Resultado de análise histopatológica microscópica de cadeia mamária com quatro tetos, revelou tecido mamário de M4 – M4/M5, apresentando neoplasia maligna, sugerindo carcinoma sólido grau II. Demais mamas livres de malignidade. Por motivos pessoais, tutora preferiu não realizar o atendimento oncológico.

Em atendimento de rotina realizado no dia 238, tutora refere-se paciente ativa, interativa e em bom estado geral. Ao exame físico, houve um ganho de peso 0,7% de peso semanal passando de 4,4 kg no dia 0 para 5,5 kg, escore de condição corporal 7/9 e escore de massa magra 3/3. Cadeia mamária esquerda sem alterações e ausência de linfo adenomegalia regional. Glicemia mensurada em 95 mg/dL pelo glicosímetro Free Style Optium Neo (Abbot®), sem jejum. Foi prescrito alimento comercial seco coadjuvante para obesos raças pequenas (EM: 3,286 kcal/kg). Calculou-se as calorias diárias conforme necessidade energética para perda de peso, utilizando fator 70, reduzindo 20% do peso atual, totalizando 219 kcal/dia, com volume final de 65 gramas de alimento ao dia.

Realizado nova consulta de rotina no dia 434, tutora refere-se que paciente realiza passeios diários, com disposição, muito ativa. Nega manifestações clínicas relacionadas à poliúria e polidipsia ou qualquer outra alteração clínica. Não realiza mais mensurações de glicemias. Manteve orientações alimentares anteriores e sem recomendações médicas, adicionou uma colher de sobremesa de peito de frango em cada refeição. Ao exame físico, houve redução de peso semanal de 0,2%, redução de escore de condição corporal para 6/9 e escore de massa magra mantido 3/3. Glicemia sem jejum de 98mg/dL pelo glicosímetro Free Style Optium Neo (Abbot®). Demais parâmetros dentro da normalidade.

Foram apresentados novos exames laboratoriais, apresentando-se dentro da normalidade para a paciente e exame ultrassonografia abdominal de acompanhamento, evidenciando que formações

esplênicas e avaliação de adrenais permanecem inalteradas. A paciente descrita no relato manteve acompanhamento com exames laboratoriais e ultrassonográficos semestrais, sem apresentar alterações relacionadas a outras endocrinopatias.

Discussão

Segundo [Feldman et al. \(2014\)](#), a idade de diagnóstico do DM nos cães varia entre 5 e 15 anos, sendo o pico de prevalência entre sete a nove anos na maioria dos casos, exceto em casos de Diabetes Juvenil, que apesar de raro, o diagnóstico ocorre antes de um ano de idade ([Fall et al., 2007](#); [Guptill et al., 2003](#); [Nelson & Couto, 2015](#); [Pöppl & González, 2005](#)). A paciente do presente relato tinha oito anos de idade na ocasião do diagnóstico, o que está de acordo com a literatura consultada.

Ao longo dos anos, diferentes estudos apontam algumas raças mais frequentemente afetadas e sugerem predisposição genética ao desenvolvimento do diabetes. [Nelson & Couto \(2015\)](#) citam a raça Yorkshire Terrier como de alto risco, o que não ocorre na maior parte dos estudos. Todavia, é possível que tais levantamentos sejam influenciados pela população regional das raças analisadas ([Fall et al., 2007](#); [Feldman et al., 2014](#); [Guptill et al., 2003](#); [Hess et al., 2000a](#); [Hess et al., 2000b](#); [Pöppl & González, 2005](#)).

As manifestações clínicas mais frequentes estão diretamente relacionadas ao aumento dos níveis de glicemia. A hiperglicemia persistente, acima de 180 a 220mg/dL nos cães, excede a capacidade de reabsorção renal da glicose, desencadeando o processo de diurese osmótica e, portanto, observa-se quadros de poliúria com polidipsia compensatória ([Amato & Barros, 2020](#); [Feldman et al., 2014](#); [Nelson & Couto, 2015](#)). A deficiência da secreção da insulina prejudica a utilização da glicose pelos tecidos periféricos e, conseqüentemente, ocorre a redução da saciedade pelo hipotálamo, afetando diretamente a sensação de fome e desencadeando a polifagia ([Feijó et al., 2011](#)). Além disso, a insulina é um hormônio anabólico e lipolítico, isto é, na sua falta ou deficiência, ocasiona catabolismo proteico e de gordura, contribuindo com a perda de peso e atrofia muscular ([Birchard & Sherding, 2008](#); [Feldman et al., 2014](#); [Nelson & Couto, 2015](#)). No caso apresentado, tais manifestações clínicas estavam presentes, motivando à busca dos responsáveis por assistência veterinária e evoluindo para um diagnóstico correto.

Os cães apresentam alguns fatores de risco que podem estar relacionados ao desenvolvimento do diabetes ou sua predisposição, como pancreatite, obesidade, alterações hormonais e metabólicas (hipercortisolismo, hipotireoidismo, gestação, excesso de GH produzido no diestro, hiperlipidemia), algumas drogas (glicocorticoides, ciclosporina e progestágenos), infecções e doenças renal, cardíaca e dentária ([Behrend et al., 2018](#); [Behrend, 2015](#); [Behrend et al., 2013](#); [Botsford et al., 2018](#); [Kempainen & Behrend, 2001](#)).

De acordo com a literatura, fêmeas caninas são quase duas vezes mais acometidas que os machos. A incidência em fêmeas não castradas pode ser associada ao ciclo estral, principalmente na fase de diestro ([Boag & Catchpole, 2014](#); [Catchpole et al., 2005, 2008](#); [Fall et al., 2007](#); [Nelson & Couto, 2015](#)). O método mais eficaz para identificar fase de ciclo estral nas cadelas é pela citologia vaginal esfoliativa, importante também para definir as interações hormonais do período ([Sharma & Sharma, 2016](#)). A suspeita clínica da fase reprodutiva da paciente foi feita pelo histórico, anamnese e exame físico, sugerindo fase de diestro, reforçada pelas alterações em útero e ovários após exame ultrassonográfico abdominal.

Durante o ciclo estral nas cadelas, há uma secreção de hormônios esteroides sexuais importantes para a reprodução ([Benetti et al., 2004](#)). Este ciclo é dividido em quatro fases: proestro e estro, referido como cio ou fase folicular, onde há aumento regular de estradiol e progesterona reduzida ([Benetti et al., 2004](#)). Esse aumento regular durante o proestro inicia o pico de LH que, por sua vez, estimula a ovulação (estro) e posteriormente a formação do corpo lúteo ([Froes et al., 2019](#); [Luz et al., 2005](#); [Veiga et al., 2009](#)). A fase de diestro representa a fase lútea do ciclo, ou fase pós ovulatória, onde há secreção da progesterona, que permanece em níveis aumentados e vão reduzindo gradativamente por aproximadamente 60 dias, marcando o final desta sua fase. Por fim, a fase de anestro representa a ausência de cio ([Birchard & Sherding, 2008](#); [Freitas & Silva, 2008](#); [Luz, 2017](#); [Luz et al., 2005](#); [Nelson & Couto, 2015](#)). Galactorreia pode ser observada ao final do diestro, quando há queda dos níveis de progesterona e aumento na secreção de prolactina ([Nelson & Couto, 2015](#)).

No entanto, a secreção lútea da progesterona, estimula a produção de GH pelas glândulas mamárias, um hormônio que, devido sua atividade lipolítica e gliconeogênica, tem ações hiperglicemiantes e diabetogênicas (Veiga et al., 2009). Além disso, apesar de terem ações antagônicas, GH e insulina compartilham das mesmas vias de sinalização pós-receptor, ou seja, na presença do GH, o substrato I do receptor de insulina é fosforilado em serina, ao invés de tirosina, interferindo nas vias de sinalização intracelulares, reduzindo assim a sua sensibilidade e a utilização de glicose pelos tecidos periféricos. (Hafez & Hafez, 2004; Selman et al., 1994).

Segundo Arora et al. (2006), fêmeas saudáveis em ciclo estral, tanto natural como induzido, possuem importantes defesas naturais e tem menos chance de evoluir para hiperplasia endometrial cística e piometra, sugerindo que outros fatores possam estar envolvidos na sua patogenia. Os mecanismos do complexo Hiperplasia Endometrial Cística-Piometra (HEC-P) ainda não são bem elucidados, mas alguns autores sugerem aumento de IGF-1 em endométrio e miométrio durante o cio, associados ao trauma e irritações locais, induzindo a respostas inflamatórias e estas desencadeando mais estímulo desse hormônio, além da liberação de citocinas inflamatórias, que desempenham um papel importante na resistência insulínica (De Cock et al., 2002; Grimble, 2002; Pöppl et al., 2021).

Em um estudo desenvolvido por Pöppl et al. (2009), foi demonstrado diferentes índices de sensibilidade a insulina, com base na determinação da insulinemia e glicemia basal de fêmeas, em diferentes fases do ciclo reprodutivo. Nesse estudo, houve maior hiperinsulinemia no diestro, em relação a anestro e estro, bem como em fêmeas com piometra, quando comparadas ao diestro, reforçando resistência a sua ação em diferentes cenários. Consequentemente, desencadeia uma maior atividade celular e exaustão pancreática, predispondo à destruição imunomediada e sua posterior falência. A resistência à ação da insulina é uma condição multifatorial na qual as células não respondem adequadamente aos sinais da insulina, resultando em níveis elevados de glicemia.

De um modo geral, qualquer processo inflamatório, infeccioso, neoplásico, hormonal ou orgânico, pode interferir na eficácia da insulina, seja ela endógena ou exógena (Feldman et al., 2014; Nelson & Couto, 2015). Conforme foi possível acompanhar na paciente desse relato, além do diagnóstico ter ocorrido durante a fase de diestro, também apresentava cistos ovarianos, carcinoma mamário e, durante acompanhamento, ganho de peso.

Os carcinomas mamários são capazes de estimular a produção de GH pelas próprias glândulas e também de secretar citocinas inflamatórias como, por exemplo, o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), Interleucina-6 e 8 (IL-6 e 8), Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGF), que estimulam a proliferação celular, angiogênese e metástase; dentre outros (Feldman et al., 2014; Hafez & Hafez, 2004). Ademais, a obesidade é considerada um estado de inflamação crônica, pois o tecido adiposo é um órgão endócrino ativo, também capaz de secretar citocinas pró inflamatórias, dentre elas o TNF- α que age diminuindo a expressão dos receptores e do substrato do receptor de insulina 1 (IRS-1), além de acelerar a lipólise elevando os níveis de ácidos graxos livres e reduzindo a síntese de GLUT4, consequentemente a captação de glicose pelos tecidos periféricos (Hafez & Hafez, 2004; Kustritz, 2011; Luz et al., 2005; Veiga et al., 2009).

Por outro lado, a remissão do Diabetes Mellitus Canino (DMC) é considerada um evento raro, mas é possível quando seu diagnóstico está relacionado a fatores de resistência a ação da insulina, principalmente, aqueles associados aos ciclos hormonais da gestação, do estro e suas complicações como hiperplasia endometrial cística, piometra e síndrome do ovário remanescente (Fall et al., 2007; Feldman et al., 2014; Pöppl et al., 2013; Rak et al., 2024).

Segundo estudo realizado por Pöppl et al. (2013), de um total de 117 cadelas atendidas num período de cinco anos, 72 não haviam sido castradas quando diagnosticadas com diabetes mellitus (DM) e dessas, 9% apresentaram remissão após a castração, exceto uma delas que remisionou espontaneamente após o diestro; porém recidivou permanentemente no cio subsequente. Embora sua etiologia seja descrita como multifatorial, em todos os casos, é indicada insulino terapia e manejo alimentar, com dieta terapêutica adequada a fim de recuperar o peso ideal do paciente, calculada baseando em suas necessidades calóricas diárias individuais, para ganho ou perda de peso, e fracionadas em porções iguais junto com a aplicação da insulina. Isso pode melhorar o controle glicêmico e as funções das células beta

pancreáticas com a redução da glicotoxicidade, desencadeada pela hiperglicemia persistente, e também reduzir a hiperglicemia pós-prandial (Behrend et al., 2018; Botsford et al., 2018; Link et al., 2013).

O relato corrobora com essas informações, uma vez que foi possível acompanhar a redução das manifestações clínicas relacionadas a poliúria e polidipsia após estabelecer protocolo terapêutico, seguindo as recomendações do consenso e, conforme redução do estímulo hormonal da progesterona pelo fim do diestro, paciente apresentou quadros de hipoglicemia com redução gradual das doses de insulina, evoluindo para a remissão do diabetes.

Conclusão

A remissão do DM não significa cura, mas sim redução das manifestações clínicas e a volta à normoglicemia. No entanto, a resistência à ação da insulina pode ser reversível, dependendo da etiologia subjacente. Esse relato descreve um caso em que uma cadela não castrada que apresentou remissão do diabetes mellitus (DM) após abordagem terapêutica precoce, incluindo insulino terapia, manejo alimentar e correção de fatores de resistência à insulina.

A abordagem inicial e precoce, juntamente com o fim do diestro, desempenhou um papel crucial na diminuição do efeito glicotóxico nas células beta pancreáticas, permitindo a retomada da produção adequada de insulina. A remoção dos ovários e útero através da ovariosterectomia e posteriormente mastectomia, também contribuiu para um novo equilíbrio hormonal, removendo a fonte de progesterona e fatores de inflamação tecidual, evitando assim futuras complicações ou recidiva.

O comprometimento dos tutores foi essencial, pois colaboraram ativamente com as propostas terapêuticas e o acompanhamento da paciente. Além disso, o histórico completo, anamnese, exame físico e a realização de exames laboratoriais, incluindo hemograma, análise bioquímica sérica, ultrassonografia abdominal e exame de urina com cultura bacteriana, foi fundamental para identificar distúrbios concomitantes e guiar o tratamento.

Referências bibliográficas

- ADA. (2022). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 45. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>.
- Ader, M., & Bergman, R. N. (2021). Hyperinsulinemic compensation for insulin resistance occurs independent of elevated glycemia in male dogs. *Endocrinology (United States)*, 162(9). <https://doi.org/10.1210/endo/bqab119>.
- Amato, B. P., & Barros, T. C. (2020). Diabetes mellitus em cães: buscando uma relação entre obesidade e hiperglicemia. *PUBVET*, 14(9), 1–7. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v14n9a649.1-7>.
- Aptekmann, K. P., Guberman, U. C., & Suhett, W. G. (2011). Insulino terapia e dieta no tratamento de felinos diabéticos: Revisão de literatura. *Ars Veterinaria*, 27(3), 141–144.
- Arora, N., Sandford, J., Browning, G. F., Sandy, J. R., & Wright, P. J. (2006). A model for cystic endometrial hyperplasia/pyometra complex in the bitch. *Theriogenology*, 66(6–7). <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.02.019>.
- Behrend, E., Holford, A., Lathan, P., Rucinsky, R., & Schulman, R. (2018). AAHA diabetes management guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 54(1), 1–21. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6822>.
- Behrend, E. N. (2015). Canine hyperadrenocorticism. In E. C. Feldman, R. W. Nelson, C. E. Reusch, J. Scott-Moncrieff, & E. N. Behrend (Eds.), *Canine and feline endocrinology* (Vol. 4, pp. 377–451). Elsevier St. Louis, MO. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4456-5.00010-9>.
- Behrend, E. N., Kooistra, H. S., Nelson, R., Reusch, C. E., & Scott-Moncrieff, J. C. (2013). Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(6), 1292–1304. <https://doi.org/10.1111/jvim.12192>.
- Benetti, A. H., Toniollo, G. H., & Oliveira, J. A. (2004). Concentrações séricas de progesterona, 17 β -estradiol e cortisol durante o final do pró-estro, estro e diestro gestacional em cadelas. *Ciência Rural*, 34(2). <https://doi.org/10.1590/s0103-84782004000200021>.

- Birchard, S. J., & Sherding, R. G. (2008). Manual Saunders: clínica de pequenos animais. In *Ed. Roca* (Vol. 3).
- Boag, A. M., & Catchpole, B. (2014). A review of the genetics of hypoadrenocorticism. *Topics in Companion Animal Medicine*, 29(4), 96–101. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2015.01.001>.
- Botsford, A., Behrend, E. N., Kemppainen, R. J., Gaillard, P. R., Oprandy, F., & Lee, H. P. (2018). Low-dose ACTH stimulation testing in dogs suspected of hypoadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(6), 1886–1890. <https://doi.org/10.1111/jvim.15256>.
- Catchpole, B., Adams, J. P., Holder, A. L., Short, A. D., Ollier, W. E. R., & Kennedy, L. J. (2013). Genetics of canine diabetes mellitus: Are the diabetes susceptibility genes identified in humans involved in breed susceptibility to diabetes mellitus in dogs? In *Veterinary Journal*, 195(2). <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.11.013>
- Catchpole, B., Kennedy, L. J., Davison, L. J., & Ollier, W. E. R. (2008). Canine diabetes mellitus: From phenotype to genotype. In *Journal of Small Animal Practice* (Vol. 49, Issue 1). <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2007.00398.x>
- Catchpole, B., Ristic, J. M., Fleeman, L. M., & Davison, L. J. (2005). Canine diabetes mellitus: Can old dogs teach us new tricks? In *Diabetologia* (Vol. 48, Issue 10). <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1921-1>
- De Cock, H., Ducatelle, R., Tilmant, K., & De Schepper, J. (2002). Possible role for insulin-like growth factor-I in the pathogenesis of cystic endometrial hyperplasia pyometra complex in the bitch. *Theriogenology*, 57(9). [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(02\)00856-7](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(02)00856-7).
- Ettinger, S. J., Feldman, E. C., & Cote, E. (2017). *Textbook of Veterinary Internal Medicine-eBook*. Elsevier Health Sciences.
- Fall, T., Hamlin, H. H., Hedhammar, Å., Kämpe, O., & Egenvall, A. (2007). Diabetes mellitus in a population of 180,000 insured dogs: Incidence, survival, and breed distribution. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(6). <https://doi.org/10.1892/07-021.1>.
- Faria, P. F. (2007). Diabetes mellitus em cães. *Acta Veterinária Brasileira*, 1(1), 8–22. <https://doi.org/10.21708/avb.2007.1.1.258>.
- Feijó, F. M., Bertoluci, M. C., & Reis, C. (2011). Serotonina e controle hipotalâmico da fome: uma revisão. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 57(1), 74–77.
- Feldman, E. C., Nelson, R. W., Reusch, C., & Scott-Moncrieff, J. C. (2014). *Canine and feline endocrinology-e-book*. Elsevier health sciences.
- Freitas, J. G., & Silva, A. R. (2008). Diagnóstico de gestação em cadelas. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, 32(1), 58–66.
- Froes, T. R., Mayumi, E., & Gil, U. (2019). Avanços da ultrassonografia gestacional em cadelas. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, 43(2).
- Grimble, R. F. (2002). Inflammatory status and insulin resistance. In *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* (Vol. 5, Issue 5). <https://doi.org/10.1097/00075197-200209000-00015>.
- Guptill, L., Glickman, L., & Glickman, N. (2003). Time trends and risk factors for diabetes mellitus in dogs: Analysis of Veterinary Medical Data Base records (1970-1999). *Veterinary Journal*, 165(3). [https://doi.org/10.1016/S1090-0233\(02\)00242-3](https://doi.org/10.1016/S1090-0233(02)00242-3).
- Hafez, B., & Hafez, E. S. E. (2004). *Reprodução Animal* (Vol. 1, p. 513). Manole: São Paulo, Brasil.
- Hagman, R. (2018). Pyometra in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 48(4), 639–661. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.03.001>.
- Hess, R. S. (2010). Insulin resistance in dogs. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 40(2), 309–316. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.12.001>.
- Hess, R. S., Kass, P. H., & Ward, C. R. (2000). Breed distribution of dogs with diabetes mellitus admitted to a tertiary care facility. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 216(9). <https://doi.org/10.2460/javma.2000.216.1414>
- Hess, R. S., Saunders, H. M., Van Winkle, T. J., & Ward, C. R. (2000b). Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993–1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(8), 1166–1173. <https://doi.org/10.2460/javma.2000.217.1166>.

- Kemppainen, R. J., & Behrend, E. N. (2001). Diagnosis of canine hypothyroidism. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 31(5), 951–962. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(01\)50007-8](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(01)50007-8).
- Kustritz, M. V. R. (2011). *Clinical canine and feline reproduction: evidence-based answers*. John Wiley & Sons.
- Link, K. R. J., Allio, I., Rand, J. S., & Eppler, E. (2013). The effect of experimentally induced chronic hyperglycaemia on serum and pancreatic insulin, pancreatic islet IGF-I and plasma and urinary ketones in the domestic cat (*Felis felis*). *General and Comparative Endocrinology*, 188(1). <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2013.04.029>.
- Luz, M. R. (2017). Cistos ovarianos em cadelas: classificação, relevância clínica, diagnóstico e tratamento. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, 41(1), 54–58.
- Luz, M. R., Freitas, P. M. C., & Pereira, E. Z. (2005). Gestação e parto em cadelas: Fisiologia, diagnóstico de gestação e tratamento das distocias. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, 29(3/4).
- Mesquita, G., Dalecio, L. S., Boaretto, M. A., Castro, M. E. D., & Longo, B. F. P. (2022). Diabetes mellitus em cães. *PUBVET*, 16(3), 1–8. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v16n03a1051.1-8>.
- Meyrer, B. (2014). Diabetes mellitus: Monitorando o tratamento. In *Seminário* (p. 11 p.). Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- Nelson, R., & Couto, C. G. (2015). *Medicina interna de pequenos animais* (3.ed.). Elsevier Brasil.
- Pöpl, Á. G., & González, F. H. D. (2005). Aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais da diabetes mellitus em cães. *Acta Scientiae Veterinariae*, 33(1), 33–40. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.14436>.
- Pöpl, Á. G., Lasta, C. S., González, F. H. D., Kucharski, L. C., & Silva, R. S. M. (2009). Índices de sensibilidade à insulina em fêmeas caninas: efeito do ciclo estral e da piometra. *Acta Scientiae Veterinariae*, 37(4), 341–350.
- Pöpl, A. G., Mottin, T. S., & González, F. H. D. (2013). Diabetes mellitus remission after resolution of inflammatory and progesterone-related conditions in bitches. *Research in Veterinary Science*, 94(3), 471–473.
- Pöpl, G., Valle, S. C., Mottin, T. S., Leal, J. S., González, F. H. D., Kucharski, L. C., & Silva, R. S. M. (2021). Pyometra-associated insulin resistance assessment by insulin binding assay and tyrosine kinase activity evaluation in canine muscle tissue. *Domestic Animal Endocrinology*, 76. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2021.106626>
- Rak, M. B., Gilor, C., Niessen, S. J. M., & Furrow, E. (2024). Spontaneous remission and relapse of diabetes mellitus in a male dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 38(2). <https://doi.org/10.1111/jvim.16991>.
- Selman, P. J., Mol, J. A., Rutteman, G. R., van Garderen, E., & Rijnberk, A. (1994). Progesterin-induced growth hormone excess in the dog originates in the mammary gland. *Endocrinology*, 134(1), 287–292. <https://doi.org/10.1210/endo.134.1.7506206>.
- Sharma, M., & Sharma, N. (2016). Vaginal cytology: An historical perspective on its diagnostic use. In *Advances in Animal and Veterinary Sciences* (Vol. 4, Issue 6). <https://doi.org/10.14737/JOURNAL.AAVS/2016/4.6.283.288>.
- Silva, M. F. O. (2011). Diabetes mellitus canina e felina. *PUBVET*, 5(35), Art-1224. <https://doi.org/10.22256/pubvet.v5n35.1227>.
- Veiga, G. A. L., Silva, L. C. G., Lúcio, C. F., Rodrigues, J. A., & Vannucchi, C. I. (2009). Endocrinologia da gestação e parto em cadelas. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, 33(1), 3–10.

Histórico do artigo:**Recebido:** 26 de abril de 2024**Aprovado:** 8 de maio de 2024**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.