



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO  
COORDENAÇÃO DO CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA  
RELATÓRIO DA DISCIPLINA 08523 – ESO  
ÁREA: CLÍNICA MÉDICA DE CANINOS E FELINOS

## **DIABETES MELLITUS CANINA E FELINA**

DISCENTE: MARIANA DE FRANÇA OLIVEIRA DA SILVA

ORIENTADOR: MARIA RAQUEL QUERINO DE SOUSA

SUPERVISOR: LIRÊDA EDITH MAGALHÃES LIMA DRECHSLER

LOCAL DO ESTÁGIO: CLÍNICA VETERINÁRIA COMPANHIA DO ANIMAL

RECIFE – PE

NOVEMBRO DE 2009

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO  
COORDENAÇÃO DO CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA  
RELATÓRIO DA DISCIPLINA 08523 – ESO  
ÁREA: CLÍNICA MÉDICA DE CANINOS E FELINOS

## **DIABETES MELLITUS CANINA E FELINA**

DISCENTE: MARIANA DE FRANÇA OLIVEIRA DA SILVA

ORIENTADOR: PROFA. DR<sup>a</sup> MARIA RAQUEL QUERINO DE SOUSA

SUPERVISOR: Dra LIRÊDA EDITH MAGALHÃES LIMA DRECHSLER

RECIFE – PE

NOVEMBRO DE 2009

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, agradeço a Deus pela vida e pela inspiração, e aos meus pais Luiz de França Oliveira Filho e Lucidalva da Silva Oliveira, pela dedicação, pelo apoio, pelo amor dedicado durante toda minha vida, por respeitarem minhas escolhas e me proporcionarem este momento.

À Eli, Drica, Kaká, Luciana, Francine, Giselle, Natália, Karla, Luíza, Ray, Hévila, Elisa, Jack, Priscila, Thales, Artur, Fred, Adriano e Márlon, que são grandes pessoas e que me acompanharam durante cinco anos desta jornada difícil, porém vitoriosa, e que também me deram grande suporte através de diálogos, conselhos, piadas, críticas e grandes momentos juntos. À Ursula, Suênia e Marcelo que, apesar do pouco tempo compartilhado, também são grandes amigos.

Agradeço à Professora Maria Raquel Querino de Sousa por ter aceito ser minha orientadora e por ter me ajudado sempre a tomar decisões sensatas no âmbito profissional através de sua sabedoria e conhecimentos. Aos professores Alessandro Jacinto Silva, Manoel Adrião Gomes Filho, Lêucio Câmara Alves e Maria Aparecida da Glória Faustino pela orientação e por me auxiliarem sempre. Além de todos os outros professores que fizeram com que o curso de graduação se tornasse cada vez mais prazeroso.

Agradeço também à Clínica Veterinária Companhia do Animal, por ter permitido a realização deste trabalho. À minha supervisora e médica veterinária Dra. Lirêda Edith Magalhães Lima Drechsler e as médicas veterinárias Dra. Albenise Maria Miranda e Dra. Rita de Kátia Souto por terem me acolhido e me proporcionado experiência profissional no âmbito da clínica médica e no âmbito da vida.

Ainda demonstro minha gratidão aos meus “bebezinhos” Deby, Dara e Doly, por terem me inspirado e a todos os animais, pois, sem eles, nada disso seria possível.

Por fim, agradeço a minha tia e médica veterinária Lúcia Virgínia Barbosa por ter sido tão presente na minha formação acadêmica.

## SUMÁRIO

	Página
I. RESUMO.....	6
II. INTRODUÇÃO.....	7
III. REVISÃO DA LITERATURA.....	8
1. O pâncreas endócrino.....	8
2. A insulina.....	11
3. Diabetes mellitus canina.....	29
4. Diabetes mellitus felina.....	42
5. Complicações crônicas do diabetes mellitus.....	58
6. Monitoração em longo prazo do paciente diabético.....	64
IV. MATERIAL E MÉTODOS.....	67
1. Relato de casos clínicos.....	67
2. Resultados e Discussão.....	70
V. CONCLUSÕES.....	72
VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73

## RESUMO

O pâncreas é um órgão de secreção mista, endócrina e exócrina. A porção endócrina é formada pelas ilhotas de Langerhans que, por sua vez, apresentam quatro tipos celulares distintos, as células alfa, beta, delta e PP. As células beta secretam insulina, que é o hormônio anabólico responsável pelo metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas. Nos tecidos sensíveis a este hormônio, o principal efeito da insulina sobre o metabolismo dos carboidratos é aquele que permite o transporte de glicose através da membrana celular. A disfunção na porção endócrina do pâncreas, particularmente das células beta, é responsável por um distúrbio endócrino denominado diabetes mellitus. O diabetes mellitus é manifestado pela incapacidade relativa ou absoluta das células beta produzirem e secretarem insulina e/ou ação deficiente desta nos tecidos. Isso incapacita a utilização da glicose pelos tecidos, e resulta em hiperglicemia prolongada, podendo causar cetoacidose e outras alterações que podem ser fatais. O diabetes mellitus pode ser do tipo I, mais comum nos cães, ou do tipo II, mais comum nos gatos. Devido ao aumento no número de casos de diabetes mellitus em cães e gatos, este trabalho teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre esta doença, além de descrever e comentar dois casos clínicos ocorridos em uma Clínica particular do Recife. Os dois casos clínicos sugerem que a diferença de ocorrência do diabetes tipo I e tipo II é um fator bastante relevante, no que diz respeito à patogênese do problema e sua relação específica com a espécie envolvida.

**Palavras-Chave:** Pâncreas, insulina, glicose, diabetes mellitus.

## **INTRODUÇÃO**

O número de pacientes felinos e caninos geriátricos vem aumentando nas clínicas e hospitais veterinários. Por isso é importante que os médicos veterinários tenham conhecimento das enfermidades mais comuns nesta faixa etária. Dentre tais enfermidades pode-se destacar o diabetes mellitus.

Esta é uma doença de caráter metabólico e de repercussão grave quando não tratada. É manifestada pela incapacidade absoluta ou relativa das células beta do pâncreas em produzirem e secretarem insulina, ou pela resistência periférica dos tecidos a ação deste hormônio. É caracterizada pela presença de glicosúria, polidipsia, poliúria e emagrecimento progressivo em decorrência da hiperglicemia.

Desde a primeira descrição em 1927, o diabetes mellitus tem sido diagnosticado progressivamente na prática da clínica de pequenos animais. No entanto, este é um assunto que exige pesquisas intensas, pois existem ainda vários fatores a serem descobertos e melhores entendidos.

Sendo assim, este trabalho objetiva uma revisão bibliográfica sobre a fisiologia e os conceitos básicos do diabetes mellitus, assim como a discussão dos casos clínicos de diabetes que ocorreram durante o período de estágio, dando destaque as particularidades observadas entre as espécies.

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1. O PÂNCREAS ENDÓCRINO

#### 1.1 Morfologia

O pâncreas é um órgão em forma de V, situado ao longo do duodeno e divide-se em cabeça, corpo e cauda (Dickson, 1996; Junqueira e Carneiro, 2004). Apresenta superfície irregular constituída por pequenas saliências limitadas por sulcos, que lhe conferem um aspecto lobular típico sendo fácil distingui-lo das demais vísceras abdominais pelo seu aspecto macroscópico e localização (Figura 1). É uma glândula de secreção mista, tanto endócrina como exócrina (Castro, 1990).

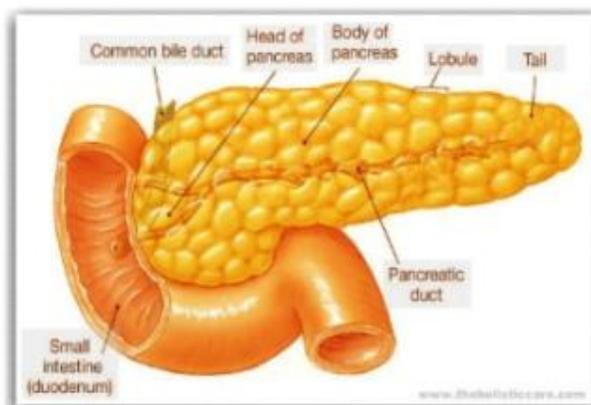


Figura 1. Pâncreas (Disponível em: <http://www.theholisticcare.com>. Acesso em: 22 out. 2009).

As secreções pancreáticas exócrinas contêm enzimas digestivas, que são secretadas no lúmen intestinal (Dunn, 2001). A porção endócrina é formada pelas ilhotas de pancreáticas ou de Langerhans, que se apresentam sob a forma de aglomerados arredondados de células com ocorrência difusa por todo o pâncreas, sendo mais abundantes na cauda, imersos no tecido pancreático exócrino acinoso (Figura 2) (Ganong, 1999; Junqueira e Carneiro, 2004).

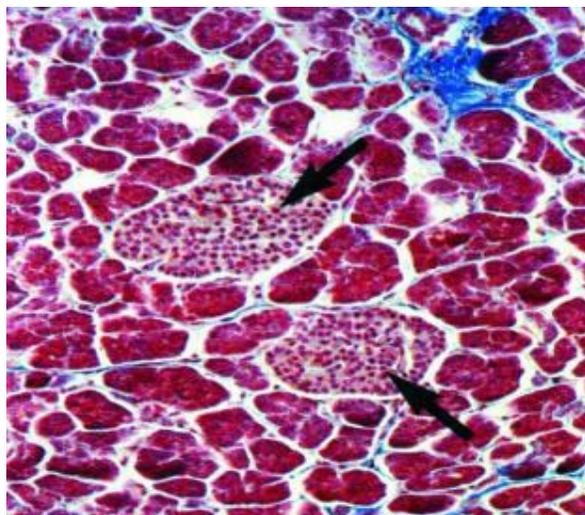


Figura 2. Ilhotas de Langerhans (Disponível em: <http://www.dujasv.blig.ig.com.br>. Acesso em: 22 out. 2009).

As ilhotas são muito bem vascularizadas, recebendo 10% do suprimento sanguíneo pancreático, sendo constituídas por células poligonais ou arredondadas por entre as quais existe uma rica rede de capilares sanguíneos, com células endoteliais fenestradas resultantes da ramificação de pequenas arteríolas que penetram a porção central da ilhota. Cada célula apresenta uma face basal arterial e outra apical venosa. Entre as superfícies laterais das células vizinhas correm canalículos, que percorrem a distância entre as extremidades arteriolar e venosa da célula. Esses canalículos conduzem líquido intersticial na direção venosa e permitem a exposição seletiva das superfícies laterais da célula a moléculas reguladoras (Junqueira e Carneiro, 2004).

Envolvendo a ilhota e separando-a do tecido pancreático restante, há uma fina camada de tecido conjuntivo. Admite-se que as ilhotas representam, aproximadamente, 1,5% do volume do pâncreas, o que corresponde a cerca de um milhão de ilhotas (Junqueira e Carneiro, 2004). Cada ilhota contém, em média, 2.500 células de quatro tipos distintos, classificadas com base na sua morfologia e propriedades tintoriais, as células alfa, beta, delta e PP (Genuth, 2000). As células beta, produtoras de insulina, são as mais

numerosas, constituindo 60 a 70% das células da ilhota (Junqueira e Carneiro, 2004). Elas são pequenas e contêm no seu citoplasma grânulos secretórios com membranas lisas (Genuth, 2000).

Já as células alfa, produtoras de glucagon, são menos frequentes representando cerca de 20 a 25% das células da ilhota. As células delta e PP representam cerca de 10% da ilhota, sendo fontes de somatostatina e polipeptídio pancreático, respectivamente (Genuth, 2000). As células beta ficam aglomeradas na região central da ilhota, com as células alfa ocupando a margem externa. As células delta e PP estão interpostas entre estas e ficam, portanto, em contato com ambos os tipos (Goodman, 2000).

As ilhotas são inervadas por fibras nervosas não mielinizadas pós-ganglionares simpáticas e parassimpáticas (Castro, 1990). A secreção de acetilcolina causa liberação de insulina quando os níveis de glicose estão elevados. A secreção de noradrenalina por estimulação simpática via ativação dos receptores alfa, leva à inibição da liberação de insulina (Bullock *et al.*, 1998).

## **1.2 Fisiologia**

Os principais hormônios secretados pelas ilhotas são a insulina e o glucagon, sendo estes reguladores rápidos e potentes do metabolismo intermediário de carboidratos, proteínas e gorduras. Juntos, coordenam o fluxo e o destino metabólico da glicose endógena, ácidos graxos livres (AGLs), aminoácidos e outros substratos, de forma a assegurar que as necessidades energéticas sejam supridas (Genuth, 2000). A insulina é anabólica, aumentando o armazenamento de glicose, ácidos graxos e aminoácidos, enquanto que o glucagon é catabólico, mobilizando esses elementos das reservas para a

corrente sanguínea. Os dois hormônios são, portanto, antagônicos na sua ação global (Ganong, 1999).

A insulina e o glucagon cumprem essas ações agindo, principalmente, sobre o fígado, a massa muscular e o tecido adiposo e são liberados em resposta ao influxo de nutrientes (Genuth, 2000). A somatostatina desempenha papel na regulação da secreção das células das ilhotas, inibindo a secreção das células alfa e beta (Ganong, 1999). O polipeptídeo pancreático tem função gastrointestinal e inibe a secreção de insulina e somatostatina através de um efeito pancreático direto (Bullock *et al.*, 1998).

## **2. A INSULINA**

Desde a descoberta da insulina em 1921, muito esforço tem sido dedicado ao entendimento do mecanismo molecular de ação deste hormônio. A importância do estudo da ação da insulina é dada pela prevalência de doenças endócrinas, tanto na medicina humana como na medicina veterinária, dentre elas o diabetes mellitus, a resistência à insulina, a obesidade e outras enfermidades endócrinas associadas com hiperadrenocorticismos e acromegalia (Harber *et al.*, 2001).

### **2.1 Estrutura**

A insulina é um polipeptídeo contendo duas cadeias de aminoácidos, A e B, ligadas por duas pontes dissulfeto (Ganong, 1999; Greco e Stabenfeldt, 2004). A cadeia A contém 21 aminoácidos enquanto que a cadeia B contém 30 aminoácidos. Além das pontes dissulfeto que unem as duas cadeias, a cadeia A contém um anel dissulfeto interno (Figura 3). (Genuth, 2000).



N-terminal, a cadeia B da insulina, um peptídeo de conexão (estrutura terciária) e a cadeia A da insulina (Genuth, 2000).

O processo de síntese da insulina ocorre no retículo endoplasmático rugoso das células B (Ganong, 1999). O peptídeo sinalizador N-terminal é clivado rapidamente da molécula quando entra no retículo endoplasmático. O resto da molécula é então dobrado, e as pontes dissulfeto são constituídas nas extremidades das cadeias A e B para formar a pró-insulina. As cadeias A e B estão ligadas por um peptídeo de conexão (peptídeo C) (Genuth, 2000) que facilita a dobradura correta da molécula (Figura 4) (Ganong, 1999; Greco e Stabenfeldt, 2004).

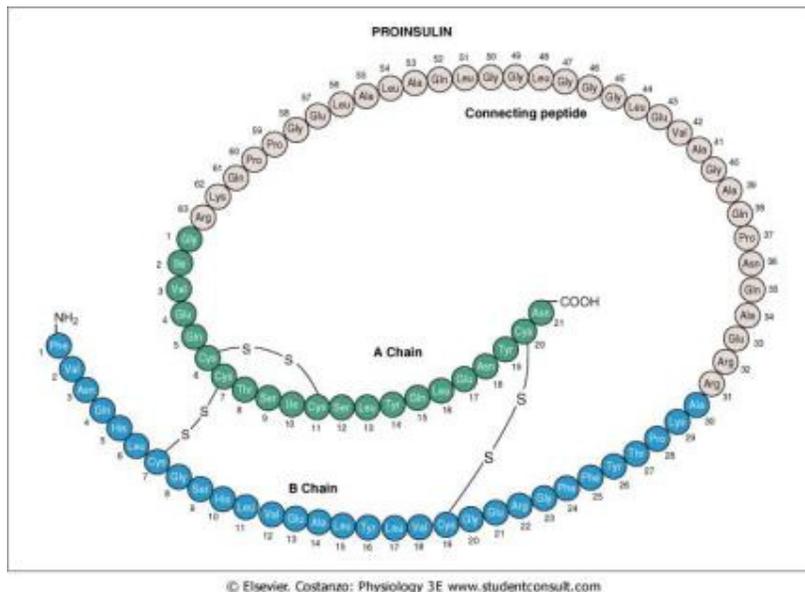


Figura 4. Pró-insulina. A área colorida é a molécula de insulina liberada pela clivagem do peptídeo conector (Fonte: Costanzo, 2007).

A pró-insulina é então transportada para o aparelho de Golgi onde fica depositada dentro de grânulos até que chegue o sinal para sua secreção (Figura 5), onde ela é então clivada lentamente por enzimas específicas semelhantes à tripsina e à carboxipeptidase

que, realizam a quebra de duas ligações peptídicas através da remoção dos resíduos arginina-arginina e lisina-arginina, respectivamente, e remoção do segmento médio, o peptídeo C (Figura 6) (Genuth, 2000; Faria, 2007). A molécula de insulina resultante, juntamente com a molécula do peptídeo C retida nos grânulos, é então liberada por exocitose, em quantidades equimolares (Genuth, 2000). Contudo, cerca de um sexto do produto final secretado ainda está sob a forma de pró-insulina. A pró-insulina não tem nenhuma atividade insulínica (Guyton *et al.*, 1996).

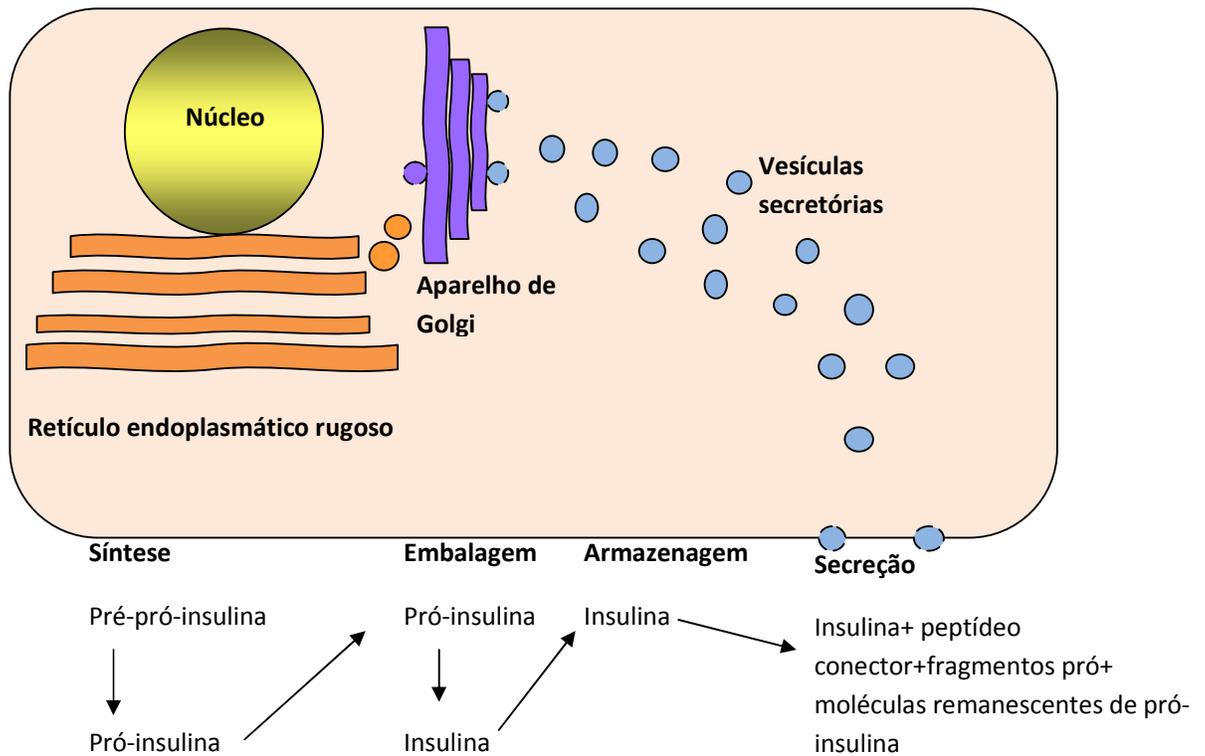


Figura 5. Processo de síntese e secreção da insulina (Fonte: Mariana Silva).

Todo conteúdo dos grânulos de armazenamento (insulina, peptídeo de conexão e qualquer quantidade remanescente de pró-insulina) são liberados na circulação sempre que a insulina é secretada. O peptídeo de conexão não tem atividade biológica conhecida, mas sua presença no sangue é útil como referência para avaliar a função das células beta em pacientes que estão recebendo injeções de insulina (Goodman, 2000).

### **2.3 Secreção**

A secreção de insulina é governada por uma relação de feedback com o suprimento de nutrientes exógenos. Quando o suprimento de substratos é abundante, a resposta consiste na secreção de insulina. A seguir, a insulina estimula o uso desses nutrientes que estão chegando e inibe simultaneamente a mobilização de substratos endógenos análogos. Quando o suprimento de nutrientes é baixo ou ausente, a secreção de insulina é amortecida e a mobilização de combustíveis endógenos é acelerada (Genuth, 2000).

A glicose é o regulador mais importante da secreção de insulina. Quando a glicose sanguínea aumenta acima do valor limiar, a secreção de insulina aumenta proporcionalmente (Goodman, 2000).

Um transportador específico denominado Glut-2, concentrado nos canalículos entre as células beta e presente em grandes quantidades, facilita a difusão da glicose para dentro da célula beta (Ganong, 1999; Genuth, 2000). Isso ajuda a manter a concentração de glicose nas células beta num nível que é igual àquele do líquido intersticial. A resposta subsequente das células beta à glicose é mediada pela enzima glicoquinase, que realiza a fosforilação da glicose gerando glicose-6-fosfato. O destino da glicose-6-fosfato na célula beta é a glicólise. Aumentos rápidos na concentração intracelular de ATP/ADP ocorrem como consequência final do metabolismo da glicose. Essa relação ATP/ADP aumentada

provoca o fechamento dos canais de potássio e a consequente despolarização da membrana celular. A despolarização abre um canal de  $\text{Ca}^{++}$ , voltagem dependente, e a concentração de  $\text{Ca}^{++}$  intracelular aumenta rapidamente. A concentração elevada de  $\text{Ca}^{++}$  ativa o mecanismo para o movimento dos grânulos secretórios ao longo dos microtúbulos e microfilamentos, graças à ativação de proteínas quinases dependentes de cálcio (Figura 7) (Ganong, 1999; Harber *et al.*, 2001).

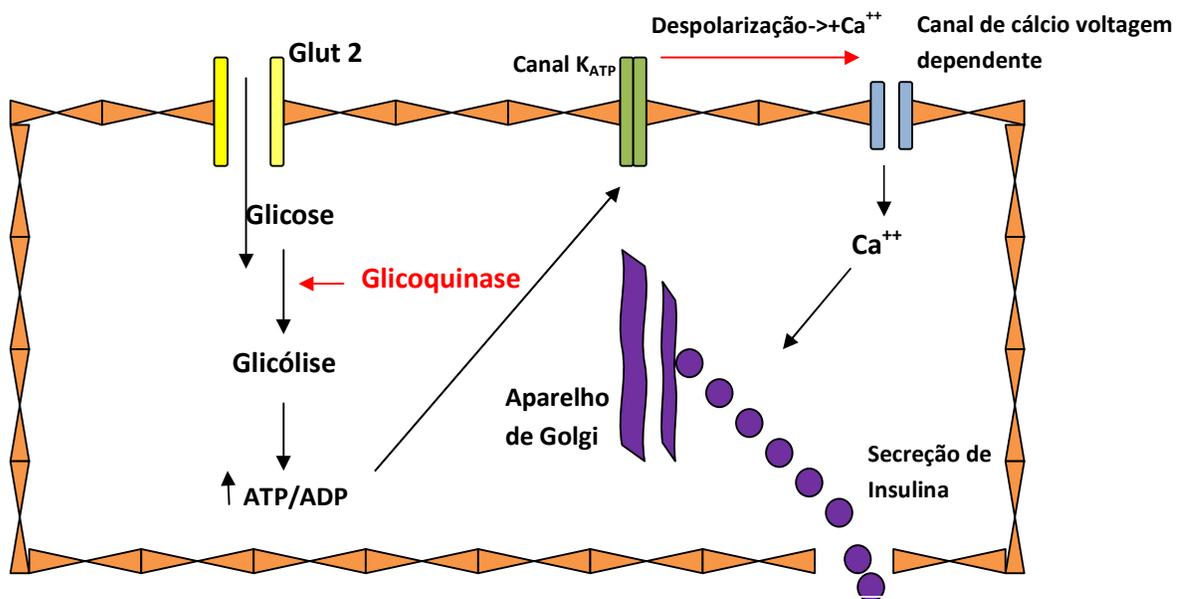


Figura 7. Processo de regulação da secreção de insulina pela célula beta (Fonte: Mariana Silva).

Uma proteína G monomérica (GTPase), ligada a vesícula secretória, interage com proteínas especiais da membrana plasmática (fusinas). Essa interação resulta na fusão do grânulo com a membrana. Segue-se, então a exocitose da insulina. Todos os processos descritos ocorrem dentro de um minuto após a exposição à glicose (Genuth, 2000).

A resposta é terminada quando um grupo distinto de canais de  $\text{K}^{+}$ , controlados por voltagem, ativados pela despolarização da membrana, permite um efluxo suficiente de  $\text{K}^{+}$

para restaurar o potencial da membrana ao seu nível prévio. Se o nível de glicose extracelular permanecer alto, o ciclo se repete e mais insulina é liberada (Ganong, 1999).

Sequência semelhante, envolvendo transportadores e etapas enzimáticas específicas, é responsável pela ação estimulante, menos proeminente, de outros combustíveis como aminoácidos, ácidos graxos e corpos cetônicos. Além disto, a elevação secundária nos níveis de AMPcíclico (AMPC) nas células beta, também acompanha à exposição à glicose; uma proteína quinase AMPC-dependente estimula a liberação de insulina possivelmente pela fosforilação das proteínas que participam na exocitose. Acredita-se também que o aumento da secreção de insulina via AMPC ocorre devido a um aumento do  $Ca^{++}$  intracitoplasmático (Genuth, 2000).

A secreção de insulina segue cinética bifásica de secreção em resposta ao estímulo apropriado, ou seja, ocorre uma liberação aguda inicial seguida por uma fase crônica (Greco e Stabenfeldt, 2004). A resposta inicial é devida à liberação de insulina pré-formada pelo  $Ca^{++}$  citoplasmático aumentado. A resposta prolongada é devida à liberação de insulina recém sintetizada (Ganong, 1999).

#### **2.4 Relação de *feedback* entre a concentração de glicose sanguínea e a taxa de secreção da insulina**

À medida que a concentração sanguínea de glicose sobe acima de 100mg/dl de sangue, a taxa de secreção da insulina sobe rapidamente, atingindo um máximo em torno de 10 a 25 vezes o nível basal nas concentrações de glicose sanguínea entre 400 e 600mg/dl. Assim o aumento da secreção de insulina sob o estímulo da glicose é dramático tanto na sua rapidez, quanto no extraordinário nível de secreção atingido. Além disso, o desligamento da secreção de insulina é quase igualmente rápido, ocorrendo dentro de 3 a 5

minutos após a redução da concentração de glicose sanguínea ao nível de jejum. A resposta da secreção de insulina a uma concentração elevada de glicose no sangue fornece um mecanismo de *feedback* importante para a regulação da glicose sanguínea (Guyton *et al.*, 1996).

## **2.5 Ações da insulina**

### **2.5.1 Ação da insulina sobre as células**

A disponibilidade regular de alimentos é controlada por mecanismos que são variáveis durante períodos alternativos de saciedade e jejum. Esses estados ou períodos funcionais são o estado absorptivo e o estado pós-absorptivo. O estado absorptivo é caracterizado pela entrada de nutrientes, provenientes das vias intestinais, na corrente sanguínea e, o estado pós-absorptivo é caracterizado pela ausência de nutrientes no sangue sendo, então, a energia suprida pelas reservas do próprio corpo (Widmaier *et al.*, 2006).

Durante o período absorptivo, parte dos nutrientes ingeridos supre as necessidades energéticas do corpo, e o restante é acrescentado às reservas energéticas corporais para serem requisitados durante o próximo período pós-absorptivo (Widmaier *et al.*, 2006). A insulina tem função de reduzir as concentrações sanguíneas de elementos como, carboidratos, gorduras e aminoácidos, assim como promover a conversão intracelular destes compostos em suas formas de armazenamento, isto é, glicogênio, triglicerídeos e proteínas. Além disso, favorece o transporte de glicose através das membranas plasmáticas das células sensíveis a ela, pois esta, não penetra rapidamente na membrana celular exceto em poucas células, como os neurônios, os hepatócitos, células do epitélio do cristalino e células sanguíneas (Greco e Stabenfeldt, 2004; Faria, 2007).

A primeira etapa da ação da insulina é o transporte desse hormônio através da parede capilar. Tendo atingido a célula-alvo, a insulina combina-se com um receptor glicoprotéico complexo, presente na membrana plasmática (Ganong, 1999; Genuth, 2000). Os receptores de insulina são encontrados em muitas células diferentes do corpo, inclusive em células nas quais a insulina não aumenta a captação de glicose (Ganong, 1999). O receptor da insulina é um tetrâmero composto por duas subunidades glicoprotéicas alfa e duas beta que são mantidas unidas por pontes dissulfeto. As subunidades alfa e beta desse receptor são codificadas pelo mesmo gene (Goodman, 2000).

A subunidade alfa fixa a insulina e é extracelular, enquanto a subunidade beta, responsável pela transmissão do sinal, atravessa a membrana e contém atividade de tirosina quinase no seu domínio citossólico (Ganong, 1999; Goodman, 2000). Após a fixação da insulina no seu receptor, em uma célula-alvo, ocorre mudança na conformação deste, liberando a subunidade beta dos efeitos inibitórios da subunidade alfa (Goodman, 2000). Com isso, a subunidade beta do receptor da insulina se autofosforila e cataliza a fosforilação de várias proteínas intracelulares, como as proteínas IRS1, IRS2, IRS3 e IRS4, que se ligam a outras moléculas resultando na ativação de várias vias de sinalização intracelulares (Carvalho *et al.*, 2002).

Essas vias de sinalização regulam o transporte de glicose (via Glut-4) e a síntese de glicogênio, lipídeos e proteínas através da ativação ou inativação de diversas enzimas (Figura 8) (Genuth, 2000; Carvalho, *et al.* 2002).

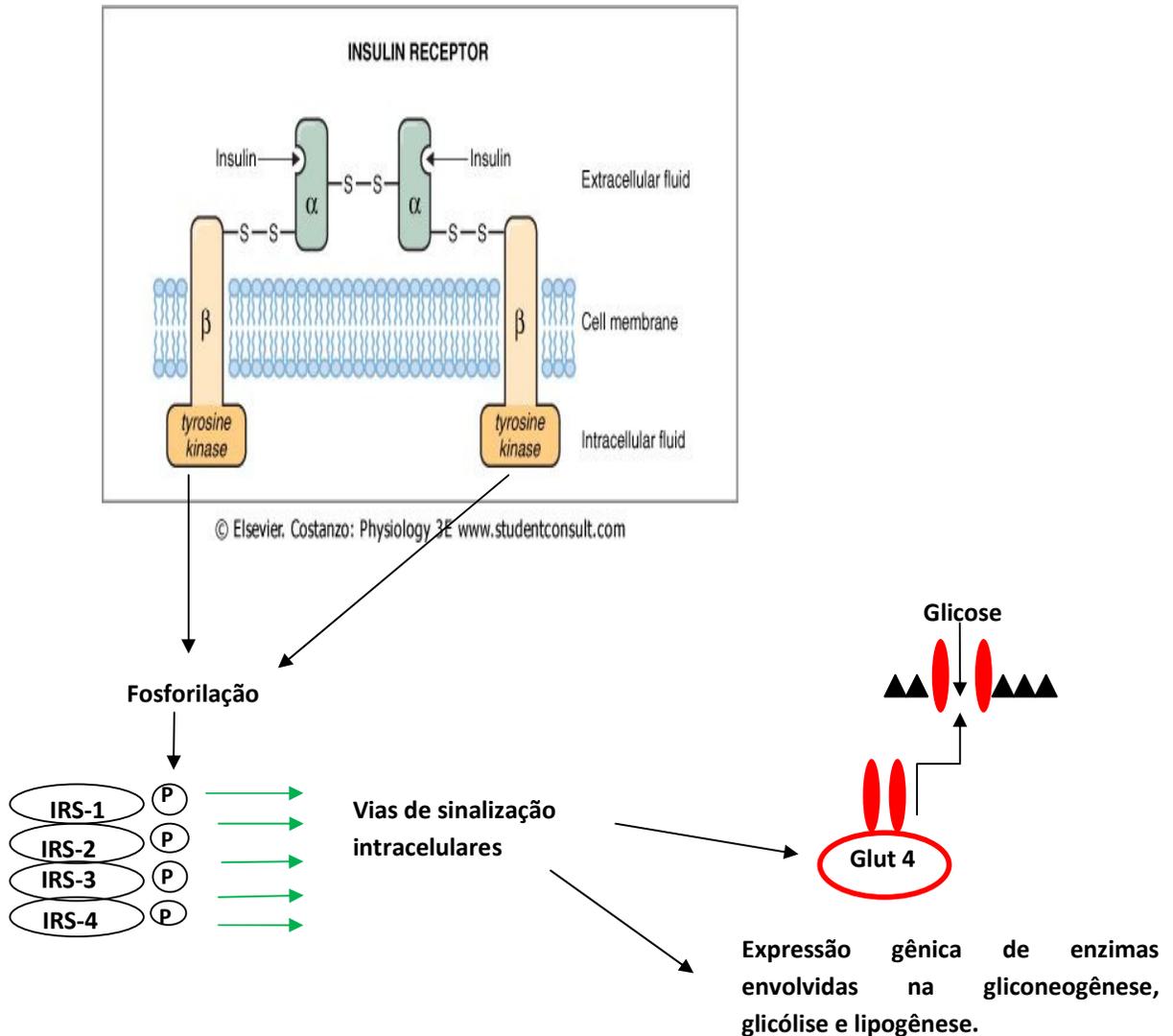


Figura 8. Processo de transferência de sinal intracelular via ligação insulina/receptor (Fonte: Mariana Silva).

### 2.5.2 Ação da insulina sobre o metabolismo dos carboidratos

A insulina estimula a oxidação e o armazenamento da glicose e inibe, simultaneamente, a produção deste carboidrato. Portanto, a insulina reduz as concentrações circulantes basais de glicose, ou limita a elevação da glicose plasmática, que resulta de

uma carga de carboidratos dietéticos. Essas ações são acompanhadas por inúmeros efeitos da insulina no fígado, músculo e tecido adiposo (Widmaier *et al.*, 2006).

#### **A) Fígado**

Em geral, o fígado capta glicose quando a concentração circulante é alta, e a libera quando o nível sanguíneo é baixo. O transporte da glicose nos hepatócitos depende de uma isoforma insensível à insulina do transportador de glicose Glut-2, enquanto a captação ou a liberação final da glicose depende que a concentração de glicose livre seja mais alta no líquido extracelular ou no intracelular, respectivamente (Goodman, 2000).

A concentração intracelular de glicose depende do equilíbrio entre a fosforilação e a desfosforilação desta molécula. As duas enzimas que catalisam a fosforilação são a hexoquinase I, que tem alta afinidade com a glicose e com outros açúcares de seis carbonos, e a hexoquinase IV (glicoquinase) de baixa afinidade (Goodman, 2000; Harber *et al.*, 2001). No entanto, enzima de alta afinidade é fortemente inibida pela glicose-6-fosfato, um subproduto da fosforilação da glicose, o que transfere para glicoquinase um papel preponderante na fosforilação da glicose (Harber *et al.*, 2001). Assim, a insulina acelera o movimento interno da glicose pela indução dessa glicoquinase hepática, que catalisa a fosforilação da glicose para glicose-6-fosfato (Genuth, 2000).

A glicoquinase é ativa apenas quando as concentrações de glicose são relativamente altas. A desfosforilação requer a atividade da glicose-6-fosfatase. A insulina suprime a síntese de glicose-6-fosfatase e aumenta a síntese da glicoquinase, dessa maneira diminuindo a saída final da glicose, enquanto promove a captação final (Goodman, 2000).

A insulina promove, também, o armazenamento da glicose como glicogênio ao ativar o complexo enzimático glicogênio sintetase e, ao mesmo tempo, diminui a atividade

glicogênio fosforilase, inibindo, com isso, a glicogenólise hepática, ou seja, produção hepática de glicose a partir do glicogênio (Figura 9) (Genuth, 2000; Greco e Stabenfeldt, 2004).

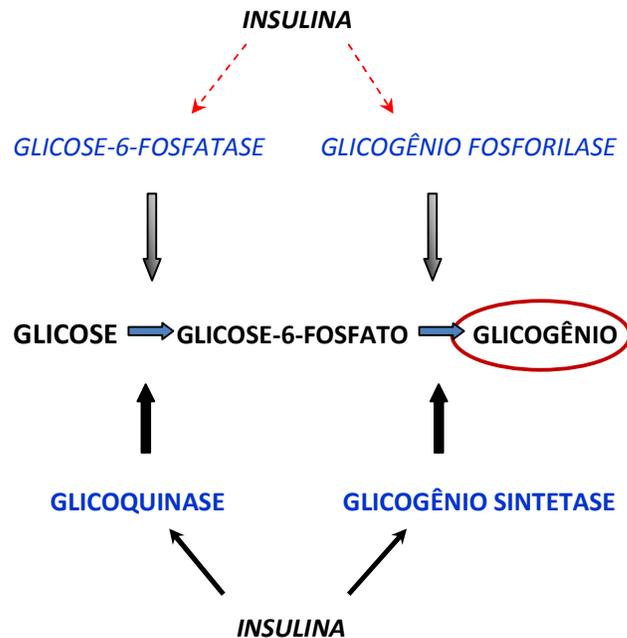


Figura 9. Etapas enzimáticas de síntese do glicogênio e inibição da glicogenólise hepática (Fonte: Mariana Silva).

Simultaneamente a insulina estimula a glicólise, que transforma a glicose em piruvato e lactato, aumentando as atividades das enzimas fosfofrutoquinase e piruvatoquinase (Figura 10). Além disso, a insulina inibe a gliconeogênese. Essa inibição ocorre pela redução na captação hepática dos aminoácidos precursores, redução de sua disponibilidade para os músculos e redução da atividade de enzimas gliconeogênicas (Genuth, 2000).

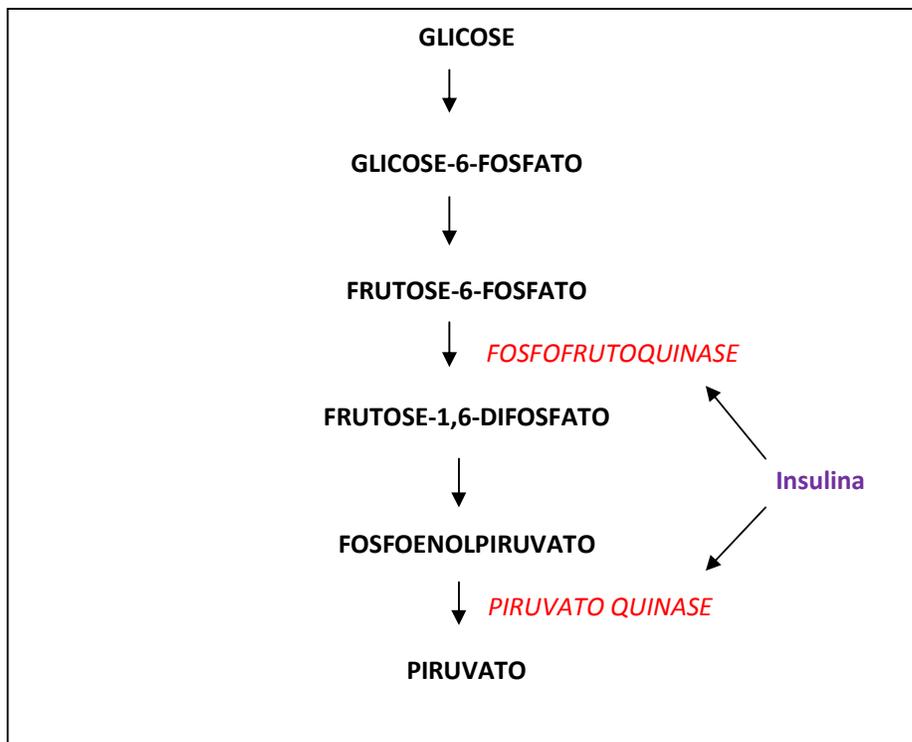


Figura 10. Glicólise (Fonte: Mariana Silva).

Segundo Genuth (2000), a insulina desvia o fluxo dos substratos da gliconeogênese em direção a lipogênese. Isso ocorre pela remoção da inibição da piruvatoquinase, o que favorece a conversão do fosfoenolpiruvato a piruvato, que então entra nas mitocôndrias. Nesta, a insulina estimula a enzima mitocondrial piruvato desidrogenase, que catalisa a descarboxilação do piruvato a acetil-coenzimaA (acetil-CoA). A acetil-coA tem que chegar ao citoplasma onde ocorre a lipogênese. Esse processo indireto requer a condensação da acetil-coA com o oxaloacetato para formar citrato, que é transportado através da membrana mitocondrial. Uma vez no citosol, o citrato é clivado para liberar acetil-coA e oxaloacetato. (Figura 11)

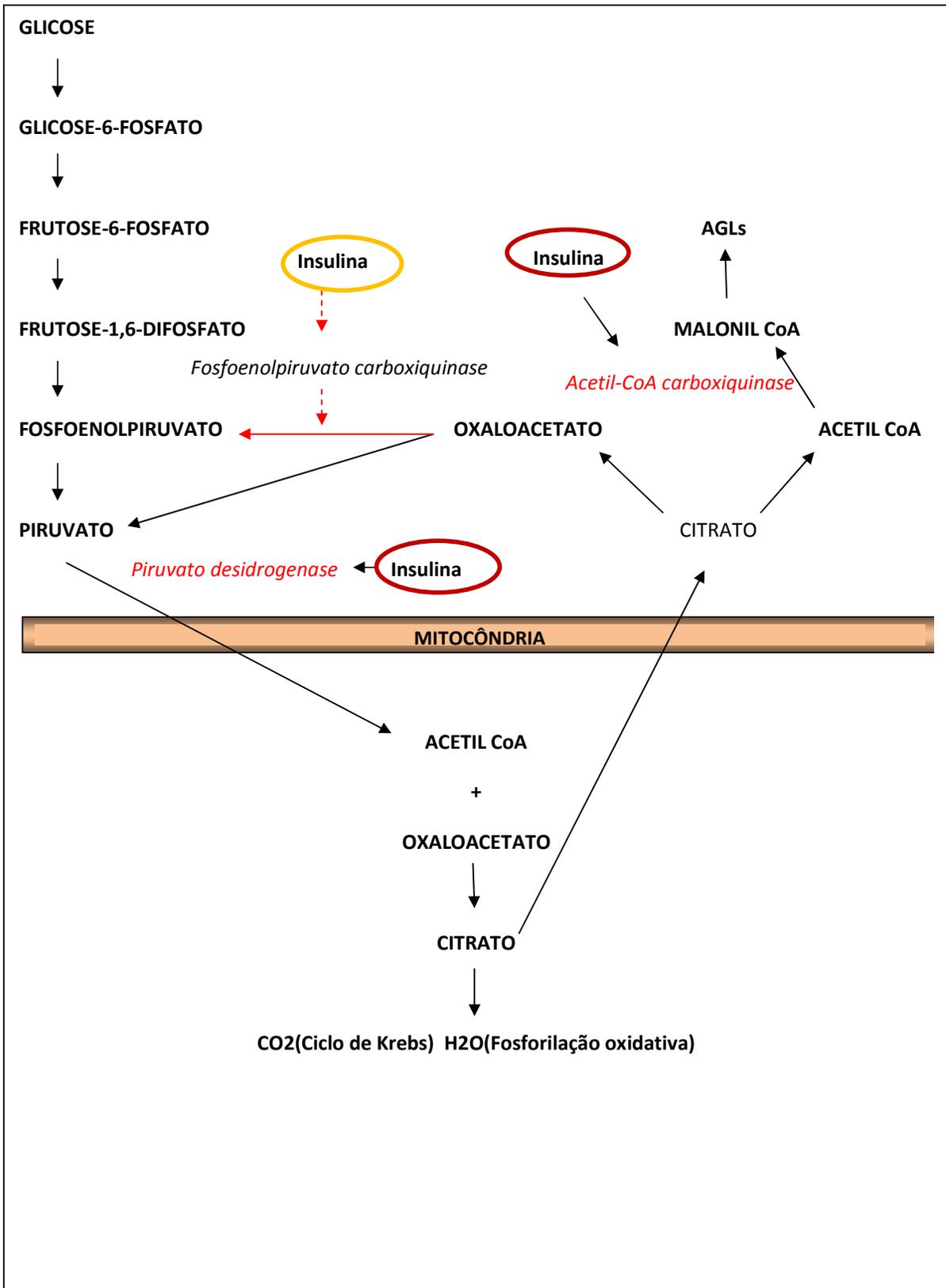


Figura 11. O piruvato é desviado para produção de Acetil-CoA nas mitocôndrias, a acetil-CoA pode retornar ao citoplasma via citrato, ser regenerada como acetil-CoA e ser orientada para síntese dos ácidos graxos. Note que o oxaloacetato (intermediário crucial da gliconeogênese) é desviado para produzir mais piruvato (Fonte: Mariana Silva).

O oxaloacetato (intermediário crucial da gliconeogênese) é então descarboxilado a piruvato, ao invés de ser convertido a fosfoenolpiruvato, pois, a insulina inibe a fosfoenolpiruvato carboxiquinase, que é a enzima necessária para esta conversão. A acetil-CoA é convertida a malonil-CoA pela ação da enzima acetil-CoA carboxilase, que tem sua atividade aumentada pela insulina. O malonil CoA resultante se condensa para formar ácidos graxos de cadeia longa (Goodman, 2000).

Assim sendo, o piruvato é desviado para produção de acetil-CoA nas mitocôndrias, a acetil-coA pode retornar ao citoplasma via citrato, ser regenerada como acetil-CoA e orientada para a síntese de ácidos graxos a partir do malonil CoA (Genuth, 2000).

Segundo Widmaier *et al.* (2006), parte dessa gordura sintetizada a partir da glicose é armazenada no fígado, porém, a maioria é embalada juntamente com proteínas específicas, em agregados moleculares de lipídeos e proteínas denominados lipoproteínas de densidade muito baixa (do inglês VLDL). Esses agregados são secretados pelas células hepáticas e entram no sangue. Uma vez na corrente sanguínea, os complexos de VLDL não penetram facilmente nas paredes dos capilares devido ao seu grande tamanho. Em vez disso, os triglicerídeos são hidrolisados principalmente em monoglicerídeos (glicerol ligado a uma cadeia de ácidos graxos) e ácidos graxos pela enzima lipoproteína lipase. Esta enzima está localizada na superfície das células endoteliais capilares que faceiam o sangue, especialmente aquelas no tecido adiposo.

Nos capilares do tecido adiposo, os ácidos graxos produzidos difundem-se através da parede capilar, para dentro dos adipócitos. Ali, combinam-se com o alfa-glicerolfosfato (metabólito da glicose), para formar triglicerídeos mais uma vez. Portanto, a maior parte dos ácidos graxos sintetizados a partir da glicose pelo fígado, acaba sendo armazenada sob a forma de triglicerídeos no tecido adiposo. Os monoglicerídeos formados no sangue pela

ação da lipoproteína lipase nos capilares do tecido adiposo, circulam para o fígado onde são metabolizados (Widmaier *et al.*, 2006).

### **B) Músculos**

Visto que o músculo esquelético constitui a maioria da massa corporal, ele é o principal consumidor de glicose, mesmo em repouso. Neste órgão, a insulina estimula o transporte de glicose para as células através da ativação da proteína transportadora de glicose Glut-4. O músculo esquelético não apenas cataboliza a glicose durante a fase absorptiva, mas também converte parte da glicose no polissacarídeo glicogênio assim como ocorre no fígado (Genuth, 2000).

### **C) Tecido Adiposo**

No tecido adiposo a insulina estimula também o transporte de glicose para o interior das células. Grande parte dessa glicose é então convertida para alfa-glicerolfosfato, que é usado na esterificação dos ácidos graxos provenientes do fígado via VLDL e permite seu armazenamento com triglicerídeos. Em menor grau, a glicose também pode ser transformada em ácidos graxos (Genuth, 2000). Outra pequena porção da glicose é catabolizada para produção de energia (Widmaier *et al.*, 2006).

### **2.5.3 *Ação da insulina sobre o metabolismo das gorduras***

O metabolismo das gorduras, tanto endógenos quanto exógenas, é influenciado profundamente pela insulina. O efeito da insulina consiste em promover o armazenamento e bloquear a mobilização e oxidação dos ácidos graxos (Genuth, 2000).

### **A) Tecido Adiposo**

No tecido adiposo, o armazenamento de gordura é estimulado pela insulina de várias maneiras. Ainda mais importante, a insulina inibe profundamente a atividade da lipase sensível aos hormônios, suprimindo a lipólise e a liberação dos ácidos graxos armazenados. A principal consequência é a acentuada redução na geração de cetoácidos (Genuth, 2000).

Isso ocorre porque os ácidos graxos, uma vez liberados na corrente sanguínea pela lipólise, são captados e metabolizados por meio de beta oxidação, sendo o principal produto desta reação a acetil-CoA, que é catabolizada em CO<sub>2</sub> (dióxido de carbono) e H<sub>2</sub>O no ciclo de Krebs. Isso ocorre em quase todos os tecidos, exceto o sistema nervoso central que não utiliza ácidos graxos como fonte de energia, e fígado. O fígado é o único local em que a maior parte da acetil-CoA que ele forma, a partir dos ácidos graxos, durante o período pós-absortivo não entra no ciclo de Krebs, porém, é processada em compostos chamados cetonas (Goodman, 2000).

A insulina também promove a deposição da gordura circulante no tecido adiposo por ativar enzimas-chave necessárias para esse processo. A enzima lipase lipoprotéica do tecido adiposo, que catalisa a hidrólise da lipoproteína de densidade muito baixa e dos triglicerídeos dos quilomícrons para AGLs (ácidos graxos livres), é induzida pela insulina. A ação dessa enzima torna disponíveis os AGLs para sua transferência nas células adiposas, porém, o alfa-glicerolfosfato, é um elemento necessário para a esterificação desses AGLs. A glicose é a molécula precursora deste elemento, pois, disponibiliza o gliceraldeído-fosfato (produto do metabolismo da glicose) para que este seja convertido à alfa-glicerolfosfato pela ação da enzima gliceraldeído-fosfato desidrogenase, que é induzida pela insulina (Figura 12) (Genuth, 2000).

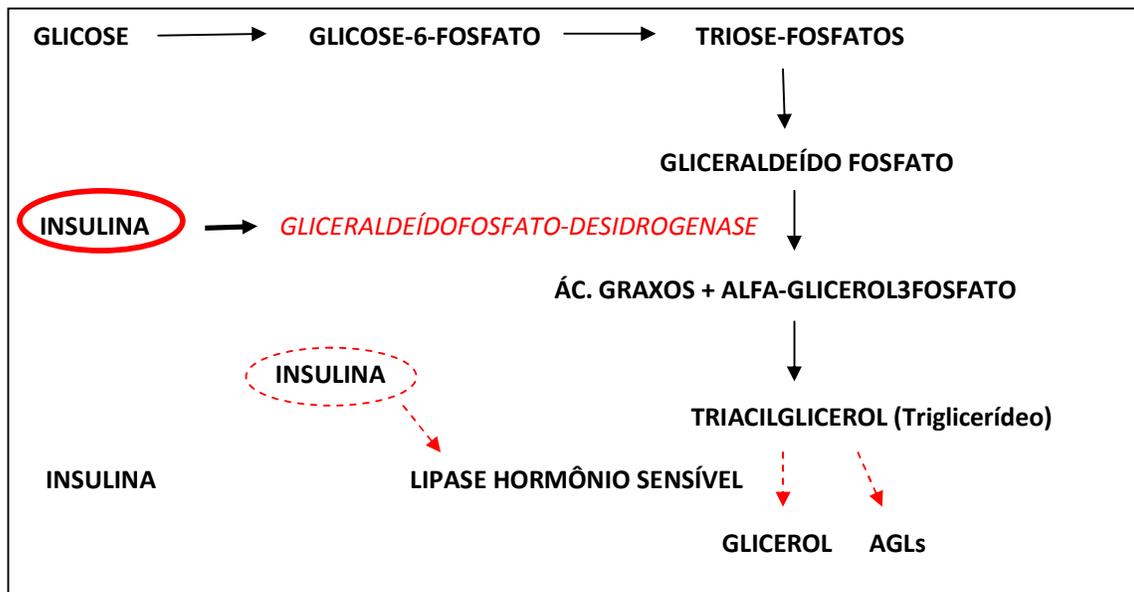


Figura 12. Esquema de síntese de triglicerídeos no tecido adiposo (Fonte: Mariana Silva).

## **B) Fígado**

No fígado, a insulina é anticetogênica e lipogênica. Sob a influência da insulina, os AGLs que chegam através da circulação são desviados da beta oxidação e da cetogênese. Pelo contrário, são reesterificados com o alfa-glicerolfosfato, derivado da glicólise, via enzima glicerolfosfato quinase. A ação anticetogênica da insulina no fígado é mediada pela inibição da enzima carnitil acil-transferase, responsável pela transferência dos AGLs do citoplasma para as mitocôndrias a fim de sofrerem oxidação e conversão para cetoácidos (Genuth, 2000).

## **C) Músculos**

Segundo Genuth (2000), a insulina inibe a captação e a oxidação dos AGLs no músculo.

### **2.5.4 *Ação da insulina sobre o metabolismo protéico***

A insulina exacerba o sequestro de proteína e de aminoácidos em todos os tecidos alvos. Durante a assimilação de uma refeição proteica, o aumento da secreção de insulina

limita a elevação dos aminoácidos plasmáticos, especialmente, dos aminoácidos essenciais de cadeia ramificada leucina, valina e isoleucina. Quando os aminoácidos são abundantes após uma refeição, a insulina estimula o ritmo geral da síntese proteica. Os mecanismos envolvidos incluem aumentos, na transcrição dos genes para numerosas proteínas, na velocidade de tradução de mRNA, na síntese geral de RNA e na síntese dos ribossomos. A degradação de RNA é reduzida pela insulina. A insulina também inibe a proteólise, pela supressão da liberação dos aminoácidos de cadeia ramificada e aromáticos a partir do músculo e da inibição de sua oxidação (Genuth, 2000).

## **2.6 Metabolismo da insulina**

Quando a insulina é secretada no sangue, circula quase inteiramente em forma livre. Tem uma meia vida plasmática média de apenas 10 minutos, de modo que, é depurada da circulação dentro de 15 minutos. Exceto pela porção da insulina que se combina com receptores nas células-alvo, o resto é degradado pela enzima insulinase principalmente no fígado, em menor extensão nos rins e no músculo e ligeiramente na maioria dos outros tecidos (Guyton *et al.*, 1996).

## **3. DIABETES MELLITUS CANINA**

O diabetes mellitus é uma endocrinopatia comum em cães (Nelson, 2009). Essa patologia pode ser classificada em dois tipos, com base na capacidade secretória das células beta pancreáticas: tipo I, ou dependente de insulina e tipo II, ou não dependente de insulina. O diabetes mellitus tipo I ou insulino-dependente (DMID), é a forma mais comum em cães que, por sua vez, apresentam uma alta concentração basal de glicose sanguínea e são incapazes de responder a esse aumento da glicemia com a liberação de insulina. É um distúrbio, relativamente específico, envolvendo as células beta pancreáticas

e que resulta na redução dos níveis de insulina e, portanto, numa hiperglicemia sensível à insulina (Faria, 2007; Nichols, 1992).

O diabetes tipo II ou insulino-independente (DMNID) é caracterizado por uma alta concentração basal de glicose sanguínea e uma concentração basal de insulina normal ou elevada, ou seja, há uma resistência à ação da insulina. Essa enfermidade é extremamente rara em cães (Nichols, 1992).

O diabetes melittus também pode ser secundário, quando cães com diabetes subclínica são tratados com medicamentos insulino-antagônicos (por exemplo, glicocorticóides ou progestágenos) ou quando o animal apresenta um distúrbio insulino-antagônico (por exemplo, diestro na cadela). Neste caso, o diabetes é endocrinamente induzido pela concentração aumentada de qualquer um dos hormônios diabetogênicos, isto é, glicocorticóides, adrenalina, glucagon ou hormônio do crescimento, que pode ocorrer devido à secreção excessiva, deficiente degradação ou administração exógena dos mesmos (Nichols, 1992).

Os cães acometidos têm uma adequada massa funcional de células beta para manter a tolerância aos carboidratos, mas não são capazes de secretar uma quantidade adequada de insulina para manter a normoglicemia na presença de um antagonismo à insulina. O reconhecimento precoce e a correção do antagonismo à insulina podem restabelecer a normoglicemia sem a necessidade de insulino-terapia em longo prazo. A incapacidade para corrigir rapidamente o antagonismo à insulina resultará na perda progressiva das células beta e no eventual desenvolvimento de DMID (Nelson, 2009).

### **3.1 Etiologia**

A etiologia do DMID não foi caracterizada nos cães, mas sem dúvida, é multifatorial. As predisposições genéticas, a destruição imunomediada das células beta, os fatores ambientais como agentes infecciosos, a doença insulino-antagônica e drogas, a obesidade induzindo à resistência à insulina e à destruição de células beta, secundárias à pancreatite, são todos fatores potenciais predisponentes (Nelson, 1992).

Quanto à predisposição genética, acredita-se que haja uma tendência familiar e uma predisposição racial. Geralmente as raças mais comuns como Cocker Spaniels, Pastores Alemães, Collies, Pequineses e Boxers possuem pouco risco. Já os Keeshounds, Malamute do Alaska, Spitz, Golden Retriever, Whippet, Pulik, Cairn Terrier, Schnauzer, Pinscher miniature e Terries são raças de maior risco a diabetes ou enfermidades precursoras (Nelson, 1992; Faria, 2007).

### **3.2 Fisiopatologia**

A deficiência da insulina é responsável pela manifestação clínica da diabetes mellitus e causa: diminuição da utilização da glicose, de aminoácidos e de ácidos graxos pelos tecidos; acelerada gliconeogênese e glicogenólise hepática e acúmulo de glicose na circulação, causando hiperglicemia (Nelson, 2009). Os quatro sintomas clássicos do diabetes mellitus são poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso.

Normalmente, o túbulo renal tem capacidade adequada para transportar e reabsorver toda glicose filtrada pelo glomérulo, de modo que muito pouca, ou nenhuma, é perdida na urina (Goodman, 2000). Como a concentração de glicose no sangue aumenta, a concentração de glicose no filtrado é tão alta que a capacidade das células tubulares renais reabsorverem-na, no filtrado glomerular, é extrapolada, resultando em glicosúria (Goodman, 2000; Nelson, 2009).

No diabetes mellitus o filtrado glomerular apresenta mais glicose do que a que pode ser reabsorvida pelos túbulos proximais. Assim, ela permanece na luz tubular e exerce um impedimento osmótico à reabsorção de água e sais nessa porção do néfron. O volume de líquido que permanece, não pode ser reabsorvido nas porções mais distais do néfron resultando em aumento da excreção de água (diurese osmótica) (Goodman, 2000).

A polidipsia é compensatória e previne a desidratação (Faria, 2007). A polifagia resulta da incapacidade da glicose em entrar nas células do centro da saciedade, localizado no centro ventromedial do hipotálamo, durante a deficiência insulínica (Faria, 2007; Nelson, 2009). Além disso, o apetite pode ser aumentado para compensar a perda urinária de glicose (Goodman, 2000).

Apesar do apetite e da ingestão de alimentos aumentados, a deficiência de insulina reduz todos os processos anabólicos e acelera os processos catabólicos. A degradação acelerada das proteínas, particularmente do músculo, fornece substrato para a gliconeogênese. Além disso, há mobilização e utilização das gorduras armazenadas o que contribui para a perda de peso (Goodman, 2000).

### **3.3 Apresentação clínica**

A maioria dos cães tem entre 4 e 14 anos de idade no momento em que é diagnosticado o diabetes mellitus, com um pico de prevalência entre 7 e 10 anos de idade. O diabetes mellitus de início juvenil ocorre em cães com menos de 1 ano de idade, mas é incomum. As cadelas são afetadas cerca de duas vezes mais que os machos (Shaw e Ihle, 1999; Nelson, 2009).

O histórico de praticamente todos os cães diabéticos inclui polidipsia, poliúria, polifagia e perda de peso. A gravidade desses sintomas está relacionada com a gravidade

da hiperglicemia. Quando esses sintomas tornam-se evidentes para o proprietário, o veterinário é procurado. Ocasionalmente, os proprietários não percebem esses sintomas iniciais no seu cão e, com o progresso da doença não tratada, o risco de graves complicações diabéticas aumenta (Nelson, 2009).

### **3.4 Diagnóstico**

Um diagnóstico de diabetes mellitus necessita da presença de sinais clínicos condizentes associados à hiperglicemia, mesmo no jejum, e glicosúria.

#### **3.4.1 Exames complementares**

Uma avaliação laboratorial mínima em qualquer cão diabético deve incluir hemograma, urinálise e bioquímica sérica. A concentração de progesterona sérica também deve ser determinada se a diabetes mellitus for diagnosticada numa cadela não castrada, independentemente de seu histórico clínico, para afastar a suspeita de diabetes mellitus induzida por progestágeno secundária ao hormônio do crescimento no diestro. Se disponível, a ultrassonografia abdominal é indicada para verificar se existe pancreatite, adriomegalia e piometra em uma fêmea intacta e também anormalidades que afetam o fígado e o trato urinário (Nelson, 2009).

#### **A) Hemograma**

Pode estar presente uma ligeira policitemia se o cão estiver desidratado. Uma elevação do número de glóbulos brancos pode ser provocada por um processo infeccioso ou por uma inflamação grave, em especial se a pancreatite estiver presente. A presença de neutrófilos tóxicos ou degenerados, ou uma mudança significativa na maturação das células confirmam a presença de infecção como a causa da leucocitose (Nelson, 1992).

## B) Bioquímica sérica

As alterações bioquímicas presentes incluem hiperglicemia e hipercolesterolemia. As enzimas hepáticas podem apresentar um aumento de atividade leve decorrente de uma lipidose hepática. Um aumento nos níveis de fosfatase alcalina pode estar presente se houver hiperadrenocorticismos concomitante. A uréia e a creatinina sérica estão normalmente dentro do intervalo de referência na diabetes não complicada (Nelson, 1992; Nelson, 2009). A determinação da glicemia também pode ser feita com um glicosímetro portátil, sendo este método rápido e prático, pois o clínico geralmente o possui no consultório (Figura 13).



Figura 13. Glicosímetros portáteis existentes no mercado. Disponível em: <http://www.imgcom.tray.com.br>. Acesso em: 21 out. 2009.

### **C) Urinálise**

As anormalidades que podem ser encontradas no exame de urina do paciente diabético são glicosúria, cetonúria, proteinúria e bacteriúria. Os cães com diabetes mellitus não complicada normalmente apresentam glicosúria sem cetonúria (Faria, 2007; Nelson, 2009).

### **D) Concentração de insulina**

Em razão de a maioria dos cães com diagnóstico recente de diabetes mellitus serem insulino-dependentes, e a concentração sérica de insulina estar tipicamente na metade inferior da normalidade ou indetectável, a determinação dos níveis séricos não apresenta uma boa relação custo-benefício. Cães com suspeita de estarem na fase inicial da diabetes secundária, mais notadamente cadelas não castradas no diestro, são exceções. A concentração de insulina basal maior que 125pmol/L sugere a presença de uma população significativa de células beta funcionantes e diabetes mellitus secundária (Nelson, 1985).

### **E) Lipemia**

A lipemia é comum no paciente diabético não tratado. O diabetes mellitus não controlado é acompanhado por um aumento das concentrações sanguíneas de triglicérides, do colesterol e ácidos graxos livres. A hipertrigliceridemia é responsável pela lipemia, e é decorrente do aumento das taxas de VLDL resultante das restrições associadas à lipoproteína lipase. O aumento das concentrações de VLDL resulta do excesso de produção hepática (induzida pelo aumento sérico de AGLs, da obesidade e de uma elevada ingestão calórica) (Under e Foster, 1998).

## **3.5 Tratamento**

### **3.5.1 Insulinoterapia**

#### **A) Tipos de insulina**

A insulina comercial é classificada pela prontidão, duração e intensidade da ação após a administração subcutânea. As insulinas comumente utilizadas para o manejo em longo prazo dos diabéticos são a isófana (protamina neutra Hagedorn- NPH), lenta, ultralenta e Protamina zinco (PZI) (Graham et al., 1997; Faria, 2007).

#### **B) Espécies de origem**

A insulina está disponível como combinações de bovina/suína, bovina ou suína purificada, bem como a insulina humana recombinante. A administração crônica de uma proteína estranha, isto é insulina, pode estimular a formação de anticorpos anti-insulina. Portanto, para cada tipo de insulina, o clínico deve também escolher sua origem. Por exemplo, deve ser levado em consideração que a insulina bovina é antigênica em cães diabéticos e estimula a formação de anticorpos anti-insulina em 40 a 65% dos casos (Harb-Hauser *et al.*, 1998; Davison *et al.*, 2003).

Em contrapartida, o desenvolvimento de anticorpos anti-insulina após a administração crônica de insulina humana recombinante ou suína para cães diabéticos parece incomum (Nelson, 2009).

#### **C) Manuseio**

O congelamento e o aquecimento inativam a insulina no frasco. Embora a “temperatura ambiente” não inative a insulina, os proprietários são orientados a guardá-la na porta da geladeira para mantê-la numa temperatura constante. A troca do frasco de insulina por um novo deve ser feita todo mês para evitar problemas com a perda de

atividade ou esterilidade (Nelson, 2009). A diluição da insulina é uma prática comum, especialmente em cães muito pequenos, devendo esta ser realizada apenas com soluções adequadas (Nelson, 1985).

Para o manejo crônico do diabetes mellitus, a insulina é aplicada pela via subcutânea e, com instrução adequada, a maioria dos proprietários realiza esse procedimento sem dificuldade. A dor no local de aplicação da insulina geralmente é causada por técnica inadequada ou pelo local da aplicação, e não por uma reação adversa à insulina. Contudo, a insulina em temperatura ambiente pode ser mais bem tolerada do que a insulina gelada quando aplicada em animais que se opõem ao procedimento, especialmente quando grandes volumes estão sendo usados. Ademais, a aplicação crônica de insulina pode causar, no local, uma leve inflamação e fibrose. Por isso, é preferível realizar um rodízio no local da aplicação. Reações alérgicas sistêmicas à insulina ainda não foram confirmadas em cães (Nelson, 2009).

#### **D) Dose de insulina**

Uma insulina de ação intermediária (lenta e NPH) é a primeira escolha para o estabelecimento do controle da glicemia em cães diabéticos. A insulina lenta é preferida em relação à NPH em função da longa duração do seu efeito, bem como a PZI e a ultralenta, em razão do seu efeito mais previsível. Uma vez que a maioria dos cães diabéticos necessita da aplicação da insulina lenta duas vezes por dia, é preferível iniciar a terapêutica com duas aplicações diárias (Hess *et al.*, 2000).

A insulina porcina muitas vezes também é preferida, a fim de minimizar o desenvolvimento de anticorpos anti-insulina, o que pode interferir no controle da glicemia (Feldman *et al.*, 1983). Se a insulina lenta for utilizada, recomenda-se uma dose de 0,25 a

0,5UI/kg duas vezes ao dia após refeição (Nelson, 2009). Alguns autores consideram que, inicialmente, a insulina deverá ser administrada uma vez ao dia em cães (Shaw e Ihle, 1999).

As recomendações para o uso de insulina lenta bovina e de insulina lenta humana recombinante são semelhantes àquelas para a insulina lenta porcina. No entanto, se houver problemas com a estabilização, o desenvolvimento de anticorpos anti-insulina deve ser considerado com a insulina bovina lenta; e a curta duração de efeito da insulina deve ser considerada com a insulina lenta humana recombinante (Nelson, 2009).

### **3.5.2 Terapia dietética**

Os ajustes na dieta e práticas alimentares devem ser realizados para prevenir a obesidade, mantendo o conteúdo calórico das refeições e fornecendo uma dieta que ajude a minimizar o aumento da glicemia pós-prandial (Shaw e Ihle, 1999; Nelson, 2009). Dietas que tem uma baixa densidade calórica (dietas pobres em gordura) e são ricas em fibras ajudam na redução da ingestão calórica sem a diminuição do volume alimentar. (Nelson e Lewis, 1990; Graham et al., 2002).

Os mecanismos pelos quais dietas ricas em fibras podem afetar a glicose plasmática pós-prandial incluem prolongado esvaziamento gástrico e tempo de trânsito intestinal e demora na absorção de glicose. O trato digestivo funciona como um reservatório, liberando lentamente monossacarídeos para o sangue num período longo de tempo. Este efeito pode complementar a ação da insulina exógena (Nelson e Lewis, 1990; Faria, 2007). Assim a formulação recomendada para a ração de cães diabéticos está representada no quadro 1.

<b>Componente</b>	<b>Conteúdo</b>
Proteína (% de energia)	14-30
Gordura (% de energia)	<20

Carboidratos (% de energia)	50-55
Energia metabolizável (Kcal/kg)	40-80
Fibra dietética total (g/100Kcal)	>4
Cálcio (% em matéria seca)	0,4-0,8
Fósforo (% em matéria seca)	0,2-0,7
Cloro (% em matéria seca)	0,2-0,5

Quadro 1. Quantidades ideais de nutrientes que devem estar presentes na ração destinada a cães diabéticos (Fonte: Faria, 2007).

Existem hoje, disponíveis no mercado brasileiro, rações específicas para cães diabéticos. A escolha do produto a ser utilizado fica a critério do proprietário, pois a composição de ambas é satisfatória para um controle diabético ideal (Figura 14).



Figura 14. Rações destinadas à cães diabéticos disponíveis no mercado. Disponível em: <http://www.royalcanin.com.br>; <http://www.portopet.com.br>. Acesso em: 21 out. 2009.

### 3.5.3 Exercício

O exercício físico tem um papel importante na manutenção do controle glicêmico por aumentar a absorção de insulina a partir de sua aplicação, aumentando o fluxo sanguíneo (e, por conseguinte, a entrada de insulina) nos músculos exercitados, estimulando a translocação de glicose nas células musculares e aumentando a eficácia da glicose (Phillips *et al.*, 1996; Nishida *et al.*, 2001). Portanto, a rotina diária de cães

diabéticos deve incluir exercício, de preferência à mesma hora, todos os dias. Contudo, deve-se salientar que o exercício extenuante e esporádico pode causar hipoglicemia grave e deve ser evitado (Nelson, 2009).

#### **3.5.4 Redução do peso**

A obesidade provoca intolerância à glicose em cães e é um fator importante, representando variações em resposta à insulino-terapia. A redução do peso melhora a tolerância à glicose em cães obesos, presumivelmente por corrigir a indução da resistência à insulina. A redução de peso bem-sucedida normalmente exige uma combinação de restrição de ingestão calórica e aumento do gasto calórico com exercícios (Nelson, 2009).

#### **3.5.5 Ovarioestectomia**

A ovarioestectomia é recomendada em pacientes fêmeas devido ao efeito antagônico da progesterona, porém o controle do peso pós-castração deve ser realizada a fim de evitar complicações posteriores (Shaw e Ihle, 1999). O potente efeito anti-insulínico que a progesterona exógena e a endógena exercem ocorre pela indução da produção de hormônio do crescimento (GH, growth hormone) do tecido mamário, que escapa para a circulação sistêmica de cadelas (Graham e Nash, 1997).

As cadelas diabéticas devem ser castradas para evitar o efeito dramático que o diestro pode ter sobre as necessidades da insulina. As doses de insulina superiores a 10UI/kg podem ocorrer durante esses períodos e a diminuição da dose no final da fase gestacional tem de ser agressiva para evitar a hipoglicemia. Em alguns casos, a ovariohistectomia precoce está associada com a remissão permanente do diabetes, se o aparecimento do diabetes estiver associado a estro recente (Graham e Nash, 1997).

Nos primeiros dias após ovarioestectomia, a hipoglicemia continua a ser um risco, mesmo quando a insulina exógena for retirada. Nestes casos, um suporte com fluidos que contenham glicose intravenosa pode ser exigido. A progesterona sintética (anticoncepcionais) tem efeito semelhante na produção de GH e, portanto, não deve ser usada no controle reprodutivo de cadelas com diabetes (Graham, 2009).

### **3.6 Terapias complementares**

#### **3.6.1 Inibidores Alfa-glicosidase**

A arcabose e o miglitol são complexos oligossacarídeos de origem microbiana que inibem competitivamente as alfa-glicosidases (glicoamilase, sacarase, maltase e isomaltase) da borda em escova da mucosa intestinal. O efeito inibitório destas enzimas causa um atraso na digestão dos carboidratos complexos e dos dissacarídeos em monossacarídeos a partir do trato intestinal, diminuindo, dessa forma, a glicemia pós-prandial. Infelizmente, efeitos colaterais como a diarreia e a perda de peso são comuns, e resultam da má absorção, ocorrendo em cerca de 35% dos cães. Por causa do custo e da prevalência de efeitos adversos, a arcabose deve ser reservada para o tratamento do diabetes mal controlado quando a causa exata não puder ser identificada e o tratamento de insulina, por si só, não for eficaz na prevenção dos sintomas clínicos da doença. A dose inicial da arcabose recomendada é 12,5 a 25mg por cão em cada refeição, devendo ser administrada apenas no momento da alimentação (Nelson, 2009).

#### **3.6.2 Cromo**

O cromo é um oligoelemento que exerce um efeito semelhante à insulina in vitro. O mecanismo exato de ação não é conhecido, mas o efeito global do cromo é aumentar a sensibilidade à insulina, provavelmente por meio de um mecanismo de ação no pós-

receptor. Em um estudo, suplementos dietéticos de picolinato de cromo melhoraram os resultados de um teste de tolerância à glicose intravenosa em cães saudáveis, em comparação com cães saudáveis não tratados com cromo (Nelson, 2009).

### **3.7 Prognóstico**

O prognóstico para cães com diagnóstico de diabetes mellitus depende, em parte, do compromisso do proprietário para tratar a enfermidade, da facilidade na regulação da glicemia, da presença e da reversibilidade das afecções concomitantes, bem como da prevenção de complicações crônicas associadas ao estado diabético. O tempo médio de sobrevivência em diabéticos é aproximadamente 3 anos desde o diagnóstico da doença. Porém, os cães diabéticos que sobrevivem aos primeiros 6 meses podem viver mais de 5 anos com a doença caso haja a devida atenção dos proprietários, avaliações regulares do médico veterinário e boa comunicação cliente-veterinário. A maioria dos cães diabéticos pode ter vida relativamente normal (Nelson, 1992; Nelson, 2009).

## **4. DIABETES MELLITUS FELINA**

Em cerca de 80 a 95% dos casos, o diabetes mellitus felino é um análogo da diabetes mellitus humana Tipo II. O restante, cerca de 5 a 20% dos gatos atingidos, apresenta diabetes Tipo I (Marchetti, 2007; Rand e Marshall, 2009).

Alguns autores acreditam que o diabetes tipo I é a forma observada em pouco mais de 50% dos gatos diabéticos. A diferenciação entre os tipos I e II pode ser difícil, sendo baseada na gravidade dos sinais clínicos, nas anormalidades bioquímicas e na resposta ao tratamento (Shaw e Ihle, 1999). O diabetes mellitus secundário também pode ocorrer em felinos, tendo a mesma etiologia do diabetes mellitus secundário em cães.

### **4.1 Diabetes mellitus Tipo II**

A doença tipo II também era denominada não insulino-dependente (DMNID), pois aproximadamente 70% dos pacientes humanos não necessitam de insulina para controlar a hiperglicemia. No entanto, o restante é insulino-dependente. Atualmente, cerca de 5 a 40% dos gatos com diabetes tipo II podem ser controlados sem a insulino-terapia. Os diferentes critérios diagnósticos utilizados em ambas as espécies podem explicar, pelo menos em parte, a variação da proporção de doentes controlados sem insulino-terapia (Prahl *et al.*, 2003; Rand e Marshall, 2009).

#### **4.1.1 Etiologia**

Nos seres humanos, o diabetes mellitus tipo II resulta de uma combinação da predisposição genética e fatores ambientais. Esses últimos são, em grande parte, relacionados com o estilo de vida e, predominantemente, caracterizados pelo sedentarismo e pela obesidade. Os mesmos fatores também parecem ser importantes em gatos (Panciera *et al.*, 1990; Lederer *et al.*, 2003).

Mutações em qualquer um dos numerosos genes que controlam as etapas da secreção ou sensibilidade da insulina, ou aqueles que predisõem à obesidade além da inatividade física, poderiam predispor à doença do tipo II. Tais genes ainda não foram identificados (Rand e Marshall, 2009).

#### **4.1.2 Fisiopatologia**

O diabetes tipo II é o resultado da diminuição da secreção de insulina associada com uma ação insuficiente dela. Essa ação é caracterizada como uma sensibilidade reduzida à insulina ou como resistência a insulina. Conforme aumenta a resistência à insulina, mais insulina é necessária para produzir o mesmo efeito de diminuição da glicose do que quando a sensibilidade da insulina é normal. Os gatos diabéticos, para este padrão,

são seis vezes menos sensíveis à insulina do que os gatos normais, e a magnitude da resistência à insulina nos gatos diabéticos é a mesma que em seres humanos com a doença do tipo II (Feldhahn *et al.*, 1998).

O indivíduo com resistência a insulina tenta compensar esse problema aumentando a secreção de insulina para manter uma concentração normal de glicose no sangue. A intolerância à glicose e o diabetes mellitus desenvolvem-se quando a hiperinsulinemia já não pode ser sustentada em razão da exaustão das células beta (Rand, 1999).

#### **4.1.3 Causas de resistência à insulina**

##### **A) *Obesidade***

Este é o fator principal de resistência à insulina. Em um estudo, os gatos com 44% a mais que seu peso corporal ideal apresentaram 50% de diminuição da sensibilidade de insulina e alguns tinham valores limites na faixa do diabetes (Appleton *et al.*, 2001).

A obesidade afeta os receptores de insulina e sua afinidade, contribuindo significativamente para a patogênese do diabetes mellitus tipo II felino. A resistina é um hormônio secretado pelos adipócitos que, recentemente tem sido apontada como um fator que resulta na piora da intolerância à glicose e na ação da insulina. Futuramente, a resistina será incluída nas terapias, onde atuará em seus receptores no fígado e no músculo com o objetivo de inibir a ação de dessensibilização à insulina (Rand e Martin, 2001).

Alguns gatos obesos diabéticos recuperam-se da doença seguindo uma dieta de restrição calórica e perda de peso. No entanto, restrição dietética em gatos obesos deve ser gradual para evitar a lipidose hepática. Todos os animais diabéticos obesos beneficiam-se com certo grau de perda de peso, mesmo que suas necessidades de insulina não apareçam demasiadamente elevadas (Graham, 2009).

## **B) Inatividade física**

Em seres humanos e cães, a inatividade física, independentemente da obesidade, diminui a sensibilidade à insulina. A inatividade física e o confinamento em espaços pequenos foram incriminados como fatores predisponentes ao diabetes mellitus em gatos (Lederer *et al.*, 2003).

## **C) Sexo**

Os gatos machos castrados apresentam o dobro do risco de desenvolver a diabetes mellitus em comparação com as fêmeas castradas. Esse risco aumentado nos machos castrados deve-se a dois fatores: menor sensibilidade à insulina e concentrações de insulina mais elevadas do que as fêmeas (Appleton *et al.*, 2001).

Além disto, os machos apresentam maior risco de desenvolver a obesidade do que as fêmeas. Em um estudo em que os felinos foram alimentados *ad libitum* durante 10 meses, os machos ganharam mais peso do que as fêmeas, apesar de apresentarem o mesmo peso inicial (Appleton *et al.*, 2001). Com o aumento de peso, a sensibilidade à insulina é diminuída e, por conseguinte a concentração de insulina é aumentada (Rand e Marshall, 2009).

## **D) Drogas**

Os glicocorticóides e os progestágenos causam resistência à insulina, principalmente quando utilizados cronicamente ou sob a forma de ação prolongada (Lederer *et al.*, 2003). Relativamente poucos gatos desenvolvem diabetes mellitus após o uso prolongado desses medicamentos (Rand, 1999). No entanto, foi demonstrado que, a administração repetida destas drogas está associada a um risco aumentado de desenvolvimento desta doença em gatos (Lederer *et al.*, 2003).

### **E) Fatores evolutivos**

Atualmente duas teorias foram propostas para explicar a alta incidência de resistência à insulina em algumas populações humanas, sendo também relevantes para gatos. Tais teorias são as do “Thrifty Gene” e do “Carnivore Connection” e sugerem que, a resistência à insulina pode ser uma vantagem na sobrevivência dos gatos selvagens, especialmente quando se consome uma dieta rica em proteínas e baixa em carboidratos. Os gatos são carnívoros obrigatórios, mas algumas dietas felinas contém mais de 50% de carboidratos sobre a matéria seca. Essas dietas resultam em altas concentrações de insulina pós-prandial, em comparação com a tradicional dieta com baixos níveis de carboidratos e proteínas elevadas (Farrow *et al.*, 2002).

### **F) Toxicidade da glicose**

A sensibilidade à insulina também é diminuída pelas concentrações elevadas e persistentes de glicose no sangue. Melhora quando a terapia é instituída para reduzir as concentrações de glicose no sangue (Rand e Marshall, 2009).

## **4.2 Diabetes mellitus Tipo I**

A doença do tipo I ou insulino-dependente é resultante de uma secreção reduzida ou nula de insulina. A perda da função das células beta é irreversível, portanto o paciente é obrigado a manter a terapia insulínica para o controle glicêmico (Marchetti, 2007).

Contudo, estudos posteriores demonstraram que a diminuição da secreção de insulina pode não ser irreversível. Entretanto, não há uma maneira de prever quais gatos têm potencial de recuperação suficiente para manter a secreção de insulina normal. A perda irreversível da secreção de insulina pode resultar da deposição amilóide nas ilhotas e

pancreatite, além da destruição imunomediada das células que é rara em gatos (Rand e Marshall, 2009).

#### **A) *Deposição amilóide nas ilhotas***

A amiloidose das ilhotas é um precipitado do hormônio amilina, também chamado de polipeptídeo amilóide das ilhotas. A amilina é secretada pelas células beta, juntamente com a insulina (Rand e Marshall, 2009). O depósito amilóide nas ilhotas pode levar a uma destruição e substituição das células beta pancreáticas, como também a uma insensibilidade destas células aos níveis de glicemia (Marchetti, 2007).

Para que ocorra a deposição amilóide, é necessária uma sequência particular de aminoácidos amiloidogênicos, que estão presentes em gatos, cães e seres humanos. Alguns fatores estão envolvidos, embora sejam mal compreendidos, como por exemplo, a secreção mais elevada com maior concentração local de amilina, um processamento anormal de amilina e dietas ricas em gordura, uma vez que a apolipoproteína E (Apo E) é um componente amilóide e pode funcionar como substrato para formação amilóide (O'Brien, 2002; Rand e Marshall, 2009).

#### **B) *Pancreatite***

Esta patologia leva a uma perda variável de células beta. Deve ser considerado que cerca de 50% dos gatos diabéticos têm evidência histológica de pancreatite. No entanto, a inflamação não é suficientemente grave para causar diabetes mellitus sozinha e envolve predominantemente o tecido pancreático exócrino (Rand e Marshall, 2009).

### **4.3 Diabetes secundário**

O diabetes mellitus secundário ocorre como resultado da ocorrência de doenças como acromegalia e hiperadrenocorticismo que são patologias raras em gatos (Marchetti, 2007).

#### **4.4 Apresentação clínica**

O diabetes mellitus é mais comum em gatos machos castrados de meia-idade ou mais velhos (Shaw e Ihle, 1999). Gatos obesos têm risco maior. Os quatro sintomas clássicos do diabetes mellitus (tipo I e II) nesta espécie incluem polidipsia, poliúria, polifagia e perda de peso, assim como ocorre no cão (Rand e Marshall, 2009).

#### **4.5 Diagnóstico**

Não há critério para o diagnóstico clínico do diabetes mellitus em gatos. Sinais como polidipsia, poliúria e perda de peso não são patognomônicos, e por isso, o diagnóstico não pode ser confirmado apenas através do exame físico (Marchetti, 2007; Norsworthy, 2004).

##### **4.5.1 Glicemia**

Gatos são susceptíveis à hiperglicemia induzida pelo estresse e, muitas vezes, é difícil diferenciar entre este fenômeno e a doença. Quando a coleta de sangue é realizada, a própria contenção do paciente pode efetivamente induzir uma transitória hiperglicemia mesmo em animais saudáveis, simplesmente por ficarem agitados na hora da coleta (Rand *et al.*, 2002).

##### **4.5.2 Urinálise**

Os sintomas clínicos de diabetes mellitus ficam visíveis apenas quando a glicemia ultrapassa o limiar renal. Acima desse limiar, a glicose não é totalmente reabsorvida nos

túbulos proximais ocorrendo diurese osmótica. A maioria dos gatos diabéticos tem valores de glicose na urina de 3+ a 4+ (escala de 1+ a 4+). Se houver a suspeita de hiperglicemia por estresse, a urina é colhida no momento da consulta inicial e, geralmente, contém quantidade mínima de glicose. Portanto, isso auxilia no diagnóstico (Rand e Marshall, 2009).

A densidade urinária é variável e pode ser afetada pela presença de glicose como um soluto (aumento da densidade urinária) e diurese osmótica induzida por glicosúria (diminuição da densidade urinária). A maioria dos gatos apresentam valores entre 1,026 e 1,035 (Rand e Martin, 2001).

#### **4.5.3 Concentração de Frutosamina**

A concentração de frutosamina circulante normalmente é aumentada em gatos diabéticos. A frutosamina é formada pela ligação irreversível não enzimática da glicose com proteínas séricas, principalmente albumina (Souza, 2003).

O grau de glicosilação das proteínas séricas está diretamente relacionado com a glicemia sanguínea. Quanto maior a concentração média de glicose no sangue, maior será a concentração de frutosamina, e vice-versa (Nelson, 2009). É uma ferramenta importante na identificação dos gatos com hiperglicemia de estresse que podem apresentar glicosúria, mas não tem diabetes mellitus. Nesses casos, a concentração de frutosamina circulante encontra-se dentro dos limites de referência (Rand e Marshall, 2009).

#### **4.6 Tratamento**

Segundo Rand e Marshall (2009), a administração de insulina e/ou hipoglicemiantes orais associados com modificação na dieta é o principal tratamento utilizado para gatos diabéticos. Gatos que estão em alerta, alimentando-se e não estão

desidratados podem ser tratados com insulina subcutânea ou medicamentos hipoglicemiantes orais. No entanto, alguns desses gatos podem se beneficiar da fluidoterapia de suporte, principalmente se ingestão de fluidos estiver diminuída e tornar-se insuficiente para manter a hidratação.

#### **4.6.1 Hipoglicemiantes orais**

Dependendo de quão cedo o diagnóstico é feito, até 30% dos gatos alcançam um nível adequado do controle glicêmico usando hipoglicemiantes orais isoladamente (Feldman *et al.*, 1997). Os hipoglicemiantes orais podem ter ações que incluem o aumento da secreção de insulina pelas células beta, a redução da resistência à insulina periférica, a redução da absorção da glicose a partir do trato gastrointestinal e a inibição da glicogenólise hepática (Rand e Marshall, 2009).

Segundo Rand e Marshall (2009), esses medicamentos são apenas eficazes em gatos que têm algumas células betas remanescentes funcionais. Infelizmente, não existem testes disponíveis atualmente que identifiquem com precisão as células beta residuais, logo, aconselha-se precaução na utilização dessas drogas isoladamente.

##### **A) Drogas Sulfonilureias**

As sulfonilureias estimulam principalmente a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas e, portanto, deve existir alguma célula beta residual para que estas substâncias apresentem algum efeito. A glipizida é a sulfonilureia mais utilizada em diabéticos. Essas drogas também aumentam a sensibilidade dos tecidos à ação da insulina (Souza, 2003).

A dose inicial recomendada é de 2,5 mg/gato, duas vezes ao dia. Esta pode ser aumentada para 5mg após duas semanas, se não ocorrerem quaisquer reações adversas e a

hiperglicemia marcante ainda existir. Os bons candidatos para terapia com glipizida são os gatos razoavelmente saudáveis, não cetóticos, sem perda de peso, com mínimos sintomas clínicos e sem doenças concomitantes. Os felinos com emaciação, desidratação, cetóticos e com anomalias concomitantes não são bons candidatos, devendo ser inicialmente estabilizados com insulino terapia (Rand e Marshall, 2009).

Os principais efeitos colaterais da glipizida são êmese e anorexia, o que normalmente ocorre dentro de uma hora da administração. Se ocorrer êmese, a medicação deve ser interrompida até que ela se resolva e, em seguida, reinstituída em uma dose inferior, que pode posteriormente ser aumentada de forma gradativa. O aumento das enzimas hepáticas e icterícia são observados em cerca de 10% dos gatos tratados, sendo resolvido com a retirada da droga. Embora esses sintomas não recidivem se uma dose inferior for utilizada, é prudente mudar o tratamento para insulina ou outro agente oral hipoglicemiante (Nelson *et al.*, 1993; Rand e Martin, 2001).

### **B) Arcabose**

A arcabose, isoladamente, não é efetiva no tratamento do diabetes mellitus felino, mas pode ser utilizada em conjunto com a insulina e/ou outros agentes hipoglicemiantes para se conseguir um melhor controle glicêmico. As doses recomendadas são 12,5 a 25mg/gato por via oral, duas vezes ao dia, administradas com alimentos. Os efeitos colaterais incluem flatulência, fezes amolecidas e diarreia. A arcabose não deve ser usada em gatos abaixo do peso em razão de seu efeito sobre a absorção de nutrientes (Souza, 2003; Rand e Marshall, 2009).

### **C) Metais de transição**

Tanto o vanádio como o cromo potencializam a ação da insulina, embora o mecanismo exato seja desconhecido. O cromo demonstrou que produz pequenas, mas significativas reduções na glicemia de gatos saudáveis (Appleton *et al.*, 2002). O vanádio é responsável por reduzir a necessidade de insulina em gatos diabéticos insulino-dependentes nos Estados Unidos e demonstrou ser eficaz como um agente único nas fases iniciais da doença tipo II, quando a glicemia for relativamente baixa (Greco, 1997).

#### **D) Tiazolidinedionas**

As tiazolidinedionas são drogas insulino-sensibilizantes que aumentam a resposta do músculo, fígado e tecido adiposo à insulina. Seus efeitos principais são a diminuição da resistência à insulina periférica e o aumento na captação da glicose, estimulada pela insulina no músculo. As tiazolidinedionas apresentam menor efeito sobre a produção de glicose hepática. Como único tratamento, esses agentes provavelmente apresentam utilidade limitada em gatos diabéticos (Michels *et al.*, 2000).

A troglitazona não é mais utilizada em humanos pela alta prevalência de necrose hepática fatal. Os estudos de toxicidade não foram realizados em gatos. A darglitazona (2mg/kg/dia) melhora a sensibilidade de insulina e diminui as concentrações de insulina, glicemia e lipídios em gatos obesos (Hoenig e Ferguson, 2003).

Outras versões mais recentes da geração de tiazolidinedionas (Por exemplo, a pioglitazona e a rosiglitazona) têm demonstrado os mesmos efeitos hipoglicemiantes no homem que a troglitazona. Embora ainda não tenham sido estudadas em gatos diabéticos, provavelmente serão de grande benefício quando usadas em combinação com a insulina e outros agentes hipoglicemiantes orais que estimulam a secreção de insulina (Rand e Marshall, 2009).

### **E) *Biguanidas***

A metformina é a biguanida mais comumente utilizada. Ela exerce seu efeito por meio do aumento da sensibilidade periférica à insulina e da inibição tanto da gliconeogênese hepática como da glicogenólise. A metformina é um dos agentes orais mais amplamente utilizados em humanos para o tratamento do diabetes mellitus tipo II. Em gatos, as doses de 25 a 50mg/animal resultam em concentrações plasmáticas semelhantes às doses terapêuticas no homem. No entanto, os resultados dos ensaios clínicos em gatos não foram encorajadores, sobretudo se a metformina for utilizada como um agente isolado (Rand e Marshall, 2009).

### **4.6.2 Insulinoterapia**

A insulinoterapia continua sendo o tratamento de escolha inicial e de longo prazo preferido para o diabetes mellitus em gatos. Sua eficácia e segurança podem ser reforçadas quando combinadas com hipoglicemiantes orais e dieta (Rand e Martin, 2001).

### **A) *Tipos de insulina***

Muitas insulinas estão disponíveis para utilização em gatos, e um bom controle glicêmico pode ser obtido utilizando-se protamina neutra Hagedorn (NPH), lenta, ultralenta e insulina protamina zinco (PZI). A insulina de ação intermediária (NHP) é usada no controle a longo prazo do diabetes mellitus felino. Alguns autores consideram que a insulina lenta ou ultralenta administrada duas vezes ao dia tem um efeito mais satisfatório (Shaw e Ihle, 1999; Marchetti, 2007).

Preparações compostas de PZI têm sido oferecidas por farmacêuticos através de requisições veterinárias. Porém, estas preparações têm sido inconsistentes no controle da glicemia de gatos diabéticos. Nelson (2000) cita que a PZI é efetiva para o controle da

glicemia em gatos recentemente diagnosticados (tratamento inicial) ou pouco controlados (tratamento alternativo).

### **B) *Espécies de origem***

A insulina bovina é a mais semelhante à felina. As insulinas podem ter diferentes tempos de ação de acordo com a espécie da qual se origina. A insulina de origem bovina apresenta maior tempo de ação que a de origem suína, e a recombinante humana é a de menor duração de ação. As insulinas bovinas ou suínas tendem a ser utilizadas preferencialmente em gatos (Rand e Marshall, 2009).

### **C) *Dose de insulina***

O grau de hiperglicemia determina qual será a dose de início da insulina. Uma dose inicial segura para a maioria dos gatos é 0,25 a 0,5UI/kg. Em geral, os gatos com hiperglicemia marcante (glicemia maior ou igual a 360mg/dL) podem ser iniciados com 0,5UI/kg duas vezes ao dia. Aqueles com hiperglicemia moderada (glicemia menor que 360mg/dL) podem ser iniciados com 0,25UI/kg duas vezes ao dia (Rand e Marshall, 2009).

Todas as insulinas são disponíveis na concentração de 100UI/ml. Como a maioria dos gatos diabéticos precisa de menos de 10UI por dose, dessa forma se faz necessária a diluição da insulina em solução fisiológica a 09%, solução de Ringer com lactato ou em diluente próprio, na proporção de 10UI/0,1ml, utilizando uma seringa de insulina, como mostrado no quadro 2 (Souza, 2003).

<p>Gato com 5kg  Necessita de 0,2UI/kg  <math>0,2 \times 5,0 = 1 \text{ UI}</math>  Frasco= 100UI/1,0ml  10UI/0,1ml</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Seringa de insulina (100UI);</li> <li>2) Preencher com 0,1ml de insulina (10UI);</li> <li>3) Diluir com soro ou diluente próprio até completar 1,0ml;</li> <li>4) Desprezar 0,9ml;</li> <li>5) 0,1ml contém 1UI de insulina, que é o volume e a dose a ser aplicada em um gato de 5,0kg.</li> </ol>
---	---

Quadro 2. Método utilizado para cálculo da dose ideal em pacientes felinos (Fonte: Souza, 2003).

#### 4.6.3 Terapia dietética

Durante as primeiras semanas de tratamento, os gatos diabéticos podem ter o apetite reduzido. Sendo assim, um alimento com alta palatabilidade é importante para garantir a ingestão de dieta adequada. A combinação ideal de proteínas, carboidratos, gorduras e fibras para alimentar os gatos diabéticos é atualmente desconhecida e exige novas pesquisas (Rand e Marshall, 2009).

#### 4.6.4 Exercício físico

Um programa de exercício físico regular, de intensidade moderada, auxilia no controle glicêmico do indivíduo com diabetes tipo II, tratado ou não com insulina, sendo seu efeito observado em uma única sessão de exercício (Silva, 2006).

Estudos têm demonstrado que o exercício físico regular melhora as condições do diabetes, facilitando a captação periférica da glicose. Além disto, estudos epidemiológicos mostram evidências de que o nível de atividade física está associado com a incidência de diabetes mellitus tipo II, mostrando que um programa de exercício regular pode reduzir o risco de desenvolvimento deste tipo de diabetes (Oliveira *et al.*, 2002).

Um mecanismo pelo qual os gatos podem ser estimulados a se exercitar é fornecer várias pequenas porções de alimentos ao animal, escondidas em diversos lugares da casa. Por exemplo, um gato diabético obeso poderá ser encorajado a saltar para cima da

geladeira ou de um balcão, para encontrar pequenas quantidades de comida e, então, deverá caçar pelo restante do alimento do lado oposto da casa (Greco, 2008). Os exercícios também podem ser realizados de modo dinâmico, fazendo o uso de brinquedos e/ou outros objetos que estimulem o animal a se movimentar.

#### **4.7 Diabetes Mellitus Transitório**

Os gatos diabéticos podem apresentar remissão após o tratamento com insulina ou hipoglicemiantes orais (Rand e Marshall, 2009). É um fenômeno que ocorre exclusivamente na espécie felina. Os gatos diabéticos podem perder de forma gradual ou súbita, a necessidade de insulina, desenvolvendo sintomas de hipoglicemia e rebote hiperglicêmico caso a administração de insulina continue. Alguns pesquisadores, que avaliaram recentemente um grupo de gatos com diabetes transitório, teorizam que estes animais apresentam alterações patológicas nas ilhotas pancreáticas, porém se encontram em um estado subclínico ou latente (Souza, 2003).

A remissão da diabetes geralmente ocorre dentro de 1 a 4 meses de tratamento, quando um bom controle glicêmico for atingido. A remissão é mais provável quando existe a resolução dos fatores de risco – como obesidade ou administração de drogas diabetogênicas- que diminuem a sensibilidade à insulina ou se houver resolução de uma doença subjacente. Recentemente, foi demonstrado que dietas com baixos níveis de carboidratos e proteínas elevadas são responsáveis pela redução da quantidade de insulina e potencial aumento da chance de remissão dos diabéticos (Rand e Marshall, 2009).

A ingestão baixa de água e a glicosúria negativa são geralmente bons indicadores da iminente remissão. Estes devem ser medidos semanalmente em casa, especialmente durante os quatro primeiros meses de tratamento. Como alguns gatos em remissão

apresentam recaídas em semanas, meses ou anos mais tarde, também é importante controlar regularmente a ingestão de água ou a glicose na urina destes animais. Os gatos com recaída podem apresentar remissão diabética novamente com a instituição precoce do tratamento (Rand e Martin, 2001).

#### **4.8 Prognóstico**

A maioria dos gatos diabéticos apresenta mais de 10 anos de idade no momento do diagnóstico. A idade e as doenças concomitantes influem negativamente na taxa de sobrevivência. Muitos gatos não vivem mais de 12 meses após o diagnóstico. O prognóstico do diabetes depende, em primeiro lugar, da execução do tratamento pelo proprietário. Os animais com proprietários dedicados e envolvidos têm maior chance de sobrevivência e melhor qualidade de vida do que aqueles cujos proprietários são menos empenhados (Marchetti, 2007; Rand e Marshall, 2009).

### **5. COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DO DIABETES MELLITUS**

As complicações resultantes da diabetes ou de seu tratamento são comuns em cães e gatos e incluem cegueira e uveíte anterior resultante da catarata, hipoglicemia, neuropatia diabética, nefropatia diabética e cetoacidose (Nelson, 2009).

#### **5.1 Catarata**

A formação da catarata é a mais comum e uma das mais importantes complicações do diabetes mellitus no cão. Os felinos diabéticos raramente desenvolvem catarata (Nelson, 2009; Salgado *et al.*, 2000).

Num estudo retrospectivo sobre o desenvolvimento da catarata em 132 cães diabéticos, em hospital universitário de referência, observou-se a catarata em 14% dos cães no momento em que foi diagnosticada a diabetes mellitus e num intervalo de tempo de 60, 170, 370 e 470 dias; 20%, 50%, 75%, e 80% da população do estudo desenvolveram a catarata, respectivamente (Beam *et al.*, 1999).

A patogênese da formação da catarata diabética está relacionada com alterações osmóticas no cristalino induzidas pelo acúmulo de sorbitol e frutose- açúcares que são potentes agentes causadores de influxo de água no cristalino, ocasionando inchaço, ruptura das fibras do cristalino e o desenvolvimento de catarata. Recentemente, foi demonstrado que a alta atividade da aldolase redutase, desempenha um papel fundamental na patogênese da catarata diabética em cães e gatos (Richter *et al.*, 2002).

A frutose pode ser produzida a partir do sorbitol, através da via do sorbitol, que é composta por duas reações em que a forma não fosforilada da glicose é convertida em frutose tendo como intermediário o sorbitol. A enzima aldolase redutase é responsável pela reação que transforma glicose em sorbitol e a sorbitol desidrogenase é responsável pela conversão do sorbitol à frutose (Barreiros *et al.*, 2005).

O fato é que gatos mais velhos têm baixa atividade da aldolase redutase dentro de seus cristalinos, e a diabetes normalmente ocorre em gatos mais velhos, o que pode explicar porque a catarata é rara em gatos em comparação com cães, apesar da persistente hiperglicemia (Richter *et al.*, 2002).

A formação da catarata é um processo irreversível. Uma vez iniciada, desenvolve-se muito rapidamente. Os cães diabéticos mal controlados e com problemas de flutuações

na glicemia estão em maior risco para o rápido desenvolvimento da catarata (Nelson, 2009).

A cegueira pode ser diminuída com a eliminação do cristalino anormal, sendo a visão restabelecida em cerca de 75 a 80% dos casos. Os fatores que afetam o sucesso da cirurgia incluem o grau de controle glicêmico que antecede a cirurgia, a presença de doenças na retina e a presença de uveíte induzida no cristalino (Nelson, 2009).

## **5.2 Uveíte Induzida no Cristalino**

Durante a embriogênese, o cristalino é formado dentro de sua própria cápsula e suas proteínas estruturais não são expostas ao sistema imune. Portanto, a tolerância imunológica às proteínas do cristalino não se desenvolve. Durante a formação e a reabsorção da catarata, as proteínas são expostas ao sistema imune ocular local, resultando em inflamação e uveíte. O tratamento da uveíte induzida no cristalino deve visar à diminuição da inflamação, evitando mais prejuízos intraoculares. Os corticosteróides oftálmicos tópicos são os medicamentos mais comumente utilizados para o controle da inflamação ocular, porém, para evitar complicações posteriores (antagonismo à insulina), a administração tópica de antiinflamatórios não esteróides ou ciclosporina é mais indicado nestes casos (Nelson, 2009).

## **5.3 Hipoglicemia**

A hipoglicemia é uma complicação comum do tratamento com insulina e ocorre na sequência de um aumento súbito da dose de insulina, com sobreposição da ação da insulina em cães que a recebe duas vezes por dia, durante exercícios extenuantes, depois de prolongada inapetência; e em gatos que receberam uma superdosagem (Nelson, 1985;

Rand e Marshall, 2009). Em gatos, a hipoglicemia pode ocorrer também quando se administra insulina em um paciente com remissão da diabetes (Rand e Marshall, 2009).

Nestas situações, a hipoglicemia grave pode ocorrer antes que o mecanismo de contra-regulação da glicose (isto é, secreção da glucagon, adrenalina, cortisol e GH) seja capaz de compensá-la e invertê-la. Os sintomas de hipoglicemia nos cães incluem letargia, fraqueza, “Head tilt” (cabeça inclinada), ataxia, convulsões e coma (Nelson, 2009). Gatos com hipoglicemia quase sempre exibem fraqueza, ataxia, desorientação e convulsões. (Rand e Marshall, 2009).

A ocorrência e a gravidade dos sintomas clínicos dependem tanto da taxa de declínio da glicose no sangue quanto da gravidade da hipoglicemia. O tratamento sintomático da hipoglicemia é com administração de glicose na forma de alimento, água com açúcar, gel de dextrose ou dextrose intravenosa. Sempre que os sintomas de hipoglicemia ocorrerem, o proprietário deve ser instruído a interromper a insulino-terapia até que a glicosúria ocorra. O ajuste na dose de insulina posterior ao quadro é inicialmente diminuída em 25 a 50% e as adaptações posteriores baseiam-se na resposta clínica e nos resultados das determinações de glicose e frutossamina (Nelson, 1985).

#### **5.4 Neuropatia diabética**

Embora seja uma complicação comum no gato diabético, a neuropatia diabética é pouco reconhecida no cão diabético. A neuropatia é subclínica ou ligeiramente clínica na maioria dos gatos, sendo evidente apenas com uma incapacidade para saltar, fraqueza, tremor ou inatividade física. A postura plantígrada ou óbvia disfunção pélvica está em parte associada com a neuropatia, ocorrendo em 8% dos gatos diabéticos (Rand e Marshall, 2009).

Os sinais clínicos da neuropatia diabética em cães são reconhecidos após um longo período de tempo (ou seja, cinco anos ou mais) e, incluem fraqueza, ausência de propriocepção, marcha anormal, atrofia muscular, diminuição dos reflexos nos membros e déficit na reação postural (Nelson, 1992).

A causa da neuropatia diabética ainda não está totalmente compreendida. Não existe um tratamento específico para neuropatia diabética, além do minucioso controle metabólico do estado diabético. A pimagedina (cloridrato de aminoguanidina), que inibe a formação de produtos glicosados, tem mostrado resultados encorajadores em gatos com essa neuropatia (Nelson, 2009; Rand e Marshall, 2009).

### **5.5 Nefropatia diabética**

A insuficiência renal ocorre em aproximadamente 20% dos gatos diabéticos. As alterações histopatológicas incluem glomerulonefrite membranosa, espessamento das membranas glomerular basal e tubular, fibrose glomerular e glomeruloesclerose. Com o progresso do dano glomerular, o filtrado glomerular diminui, resultando no desenvolvimento da azotemia e, eventualmente, uremia (Rand e Marshall, 2009; Nelson, 2009).

Apesar da hipótese de que a hiperinsulinemia crônica seja a causa da doença renal, evidências recentes sugerem associação com a hipertensão, que é muitas vezes secundária à obesidade (Hall, 1997). Em cães, a nefropatia diabética foi relatada poucas vezes e seu reconhecimento clínico parece ser difícil (Nelson, 2009).

### **5.6 Cetoacidose Diabética**

A cetoacidose diabética (DKA, diabetic ketoacidosis) ou diabetes mellitus complicado é o descontrole da diabetes mellitus que resulta em formação de corpos

cetônicos pelo fígado, acidose metabólica, desidratação grave, choque e possível morte (Greco, 2009).

### **5.6.1 Fisiopatologia**

O metabolismo lipídico hepático é comprometido pela deficiência da insulina e os ácidos graxos não-esterificados são convertidos em acetil-coenzima A (acetil- CoA), em vez de serem incorporados aos triglicérides. A acetil- CoA acumula-se no fígado, sendo convertida em acetoacetil-CoA e, finalmente, em cetonas, incluindo o ácido acetoacético, o beta-hidroxibutirato (cetona primária em cães e gatos) e a acetona. Como a deficiência insulínica culmina na DKA, o acúmulo de cetonas e de ácido láctico no sangue, além da perda de eletrólitos e água na urina, resultam em profunda desidratação, hipovolemia, acidose metabólica e choque (Greco e Stabenfedt, 2008).

A cetonúria e a diurese osmótica causada pela glicosúria resultam na perda de sódio e potássio pela urina, exacerbando a hipovolemia e a desidratação. Náuseas, anorexia e êmese causadas pela estimulação da zona quimiorreceptora, pela via da cetonemia e pela hiperglicemia, contribuem para a desidratação decorrente da diurese osmótica (Greco, 2009).

### **5.6.2 Histórico**

A maioria dos cães e gatos com DKA apresenta historio prévio de diabetes mellitus descomplicada, incluindo poliúria e polidipsia, assim como emagrecimento rápido, a despeito de um apetite excelente ou até exagerado. Os achados mais recentes incluem anorexia, fraqueza, depressão, êmese e diarréia. Ocasionalmente, os proprietários deixam de notar a importância dos sintomas clássicos do diabetes mellitus e os animais apresentam

apenas histórico agudo da DKA. Também é possível que a DKA se desenvolva em pacientes tratados, previamente bem controlados (Greco e Stabenfedt, 2008).

### **5.6.3 Apresentação Clínica**

Os achados mais comuns no exame físico da DKA são letargia, depressão aguda, desidratação, vômito, pelame eriçado e atrofia muscular (Shaw e Ihle, 1999; Greco, 2009). Pode-se detectar também hálito com odor cetônico (Shaw e Ihle, 1999). Frequentemente, animais que sofrem de cetoacidose são levados ao veterinário quando em estado de choque (Marchetti, 2007).

### **5.6.4 Achados laboratoriais**

Os achados laboratoriais bioquímicos incluem hiponatremia, hipocloremia, hipocalemia e acidose metabólica, associados à hiperglicemia e glicosúria do diabetes não-complicado (Shaw e Ihle, 1999). Um leucograma de estresse e anemia não regenerativa podem ser encontrados em gatos diabéticos complicados. A anemia pode ocorrer por depressão da eritropoese, diminuição da meia vida dos eritrócitos e por má digestão de alimentos (Norsworthy, 2004).

### **5.6.5 Tratamento**

Deve consistir em fluidoterapia com solução de cloreto de sódio a 0,9% complementada com potássio, associada à insulino-terapia com dose baixa intramuscular ou intravenosa. Além de corrigir a desidratação, a fluidoterapia diminui a concentração de glicose no plasma através do aumento da filtração glomerular, mesmo na ausência do tratamento insulínico (Souza, 2003).

A suplementação com magnésio juntamente com o potássio, pode ser iniciada em cães e gatos com hipocalemia, que não respondem à suplementação com cloreto de potássio, pois, a hipocalemia refratária pode ser complicada pela hipomagnesemia (Marchetti, 2007).

As espécies de insulina regular (bovina, suína ou humana) devem ser usadas, enquanto a insulina lenta, ultralenta, isófana e protamina zinco nunca devem ser administradas pela via intravenosa. A insulina regular possui um rápido início e curta duração de ação, sendo utilizada para o tratamento da cetoacidose diabética e podendo ser administrada pelas vias subcutânea, intramuscular e intravenosa. (Marchetti, 2007).

Com a administração intravenosa de insulina, a glicemia diminui para abaixo de 270mg/dl após aproximadamente 10 e 16 horas em cães e gatos, respectivamente. Uma vez que esse valor tenha sido atingido, o animal é mantido com insulina regular subcutânea (0,1 a 0,4UI/kg a cada 4 a 6 horas) até que ele comece a comer e/ou a cetose seja resolvida (Greco, 2009).

## **6. MONITORAÇÃO EM LONGO PRAZO DO PACIENTE DIABÉTICO**

### **6.1 Curva Glicêmica Seriada no Sangue**

A determinação seriada de glicose no sangue é o método mais aceito para o acompanhamento da eficácia terapêutica e para determinar as mudanças na dose de insulina (Rand e Marshall, 2009). Alguns autores acreditam que a avaliação de uma curva glicêmica seriada só é necessária em cães e gatos com manifestações clínicas posteriores de hiper ou hipoglicemia (Nelson, 2009).

Ao avaliar o controle da glicemia, a insulina e o esquema de alimentação utilizado pelo proprietário devem ser mantidos. Deve-se, então, internar o cão ou o gato e realizar

determinações de glicose sanguínea seriada a cada 2h, durante todo o dia. As determinações feitas com fitas de reagente para glicose e um glicosímetro portátil são simples, rápidas e suficientemente precisas para esse propósito. Esses resultados devem ser então, projetados sobre um gráfico contra o tempo, embora seja importante perceber que as curvas de glicose precisas podem variar de um dia para o outro, em qualquer paciente diabético (Dunn, 2001).

Ao medir a glicemia, o médico veterinário deve ser capaz de determinar se a insulina é eficaz, a duração do efeito da insulina e a gravidade da flutuação nas concentrações de glicose no sangue naquele cão ou gato em particular. A curva glicêmica fornece mais informações do que uma ou duas glicemias para avaliar os efeitos de uma determinada dose de insulina (Nelson, 2009). Caso não seja possível a determinação da glicemia num período de 24 horas, o ideal é que esta seja feita a cada 2 horas por pelo menos 10 a 14 horas (Shaw e Ihle, 1999).

O estresse físico deve ser evitado, principalmente em gatos, uma vez que pode induzir a hiperglicemia acentuada. Isso interfere significativamente na interpretação da curva glicêmica e pode resultar no aumento indevido da dose de insulina, ocasionando hipoglicemia (Rand e Marshall, 2009).

### **6.1.1 Interpretação**

O ideal é que todas as concentrações de glicose no sangue variem entre 5 e 15mmol/L (90 a 270mg/dL) durante o período entre as aplicações de insulina. Tipicamente, a maior concentração de glicose no sangue ocorre no momento da aplicação da insulina, mas nem sempre é este o caso (Nelson, 2009).

## **MATERIAL E MÉTODOS**

O horário de funcionamento da Clínica Veterinária Companhia do Animal é das 08:00 às 18:00 horas , de segunda a sábado. Dentre as atividades realizadas na clínica estão o acompanhamento das consultas e intervenções clínicas, participação em cirurgias e intervenções anestésicas, assim como auxílio na contenção dos animais e acompanhamento de coletas para exames complementares. Em todas as atividades da clínica há supervisão e orientação do médico veterinário.

### **1. Relato de casos clínicos**

#### **A) Caso clínico 1:**

Foi atendido na Clínica Veterinária Companhia do Animal no dia 23 de janeiro de 2009, um canino, fêmea, castrada, SRD, com 5 anos de idade, porte médio, obesa (20 kg de peso), apresentado opacidade do cristalino (catarata). Na anamnese, o proprietário relatou que o animal tinha aumentado a ingestão de água e a urina estava mais volumosa.

Ao exame físico foram observadas mucosas hipocoradas, temperatura retal de 38°C, frequência respiratória e frequência cardíaca dentro dos parâmetros fisiológicos, e turgor da pele normal. Foi solicitado que o proprietário retornasse no dia seguinte com o animal em jejum de 12 horas para que fosse realizada a mensuração da glicemia.

A dosagem de glicose foi realizada através do glicosímetro, que é um aparelho portátil utilizado para mensurar a concentração de glicose no sangue, que indicou glicemia de 398mg/dL, o que estava acima dos valores de referência (70-110mg/dL), confirmando a suspeita de diabetes mellitus.

A partir do diagnóstico foi instituído o tratamento com 10UI (0,1ml puro) de insulina NPH humana Humulin<sup>®1</sup> todas as manhãs antes da ração. Foi instituído também uma dieta com 225 g (3 xícaras) de Weight Control Diabetic 30<sup>®2</sup> diários, podendo ser distribuídos em três refeições.

A cadela retornou nos meses subsequentes para acompanhamento da glicemia, e foi observada uma queda inicial dos valores glicêmicos. Porém, a partir do dia 16.03.09, observou-se um aumento da glicemia. Foi realizada então uma nova anamnese nesta data, para investigação do motivo que estava levando a este aumento. O proprietário revelou que o animal estava aceitando bem a ração Weight Control Diabetic 30<sup>®2</sup>, porém, ele ainda estava oferecendo petiscos como bifeinhos Doguitos<sup>®3</sup> e estava substituindo a refeição na hora do almoço por comida caseira como fígado ou frango desfiado com arroz. Informou-se então ao proprietário, que tais hábitos teriam que ser mudados ou a dose de insulina seria aumentada.

O animal estava perdendo peso, porém no dia 27.05.09, o proprietário revelou que a cadela voltou a ingerir mais água e a glicemia aumentou para 427mg/dL, mesmo com a mudança na alimentação. No dia 08.06.09 a cadela apresentou 15,5kg, mas a dose de insulina foi mantida, pois o valor glicemia não foi reduzido (427mg/dL).

Nas visitas subsequentes observou-se melhora dos valores glicêmicos e remissão total dos sinais clínicos. Posteriormente, a cadela foi submetida à intervenção cirúrgica para correção da catarata e no dia 29.11.09 apresentou glicemia de 203 mg/dL e 13kg de peso. Logo, o diabetes estava controlado.

---

<sup>1</sup> El lilly;

<sup>2</sup> Royal Canin;

<sup>3</sup> Purina.

## **B) Caso clínico 2:**

Foi atendido na Clínica Veterinária Companhia do Animal no dia 23.04.09 um felino, fêmea, Siamês, com 12 anos de idade e pesando 2,5kg. Na anamnese, o proprietário revelou que o animal já vinha sendo acompanhado por outro médico veterinário e o diabetes mellitus já tinha sido diagnosticado. A cadela tomava hipoglicemiante oral, insulina uma vez ao dia e era alimentada com ração própria para pacientes diabéticos. O proprietário procurou outro médico veterinário, por que o animal não estava respondendo satisfatoriamente ao tratamento instituído.

Ao exame físico, foram observadas mucosas normocoradas, temperatura retal de 38,3°C, frequência respiratória e frequência cardíaca dentro dos parâmetros fisiológicos, e turgor da pele diminuído (desidratação). No dia da consulta foi então coletado sangue para realização de exame bioquímico com dosagem de uréia, creatinina e fosfatase alcalina. Foi também realizado a dosagem de glicose sanguínea (o animal estava em jejum e havia tomado insulina às 08:00 horas da manhã) e a glicemia foi de 384mg/dL.

Foi solicitado que o animal retornasse no dia seguinte para realização da curva glicêmica. O animal retornou em jejum no dia 24.04.09 às 8:00 horas para dosagem da glicose sérica, como solicitado, cujo resultado foi 392mg/dL. Posteriormente foi aplicado por via subcutânea 0,1 ml de insulina NPH humana Humulin<sup>®</sup> diluída em água pra injeção e foi oferecido ração Weight Diabetic Control 30<sup>®</sup>. Após um período de duas horas foi realizada uma nova mensuração da glicose sanguínea cujo valor foi 298mg/dL. Às 16:00hs a glicemia foi medida novamente e o resultado foi de 533mg/dL.

Pode-se então observar, que a redução da glicose sanguínea não foi significativa inicialmente, e depois de algumas horas voltou a se elevar para valores superiores ao da

glicemia inicial (392mg/dL). A partir desses resultados, foi instituído um tratamento com 0,1 ml de insulina diluída duas vezes ao dia. A bioquímica sérica realizada no dia anterior revelou aumento nos valores de uréia e creatinina (124,3 e 3,5, respectivamente- valores padrão: uréia: 42,8-64,2; creatinina: 0,8-1,8).

No dia 05.05.09 o animal retornou a clínica para acompanhamento, apresentando 1,9kg de peso e glicemia de 533mg/dL, mesmo com a insulino terapia. O problema renal constatado anteriormente tornou a terapia diabética ainda mais difícil, pois, a ração Diabetic teria que ser substituída gradativamente pela ração renal (a ração Weight Control Diabetic® é contra-indicada para paciente renais).

O proprietário não retornou mais a clínica, porém, por telefone, um funcionário relatou que o proprietário tinha viajado para passar seis meses no exterior e havia deixado a gata que, por sua vez, tinha piorado. No dia 02.08.09 a paciente veio a óbito.

## **2. Resultados e discussão**

Segundo Nelson (2009), os sinais de polidipsia e poliúria confirmam o quadro de diabetes mellitus, contudo, a paciente canina não apresentava emagrecimento progressivo. Embora Graham (2009) revele que a obesidade contribui apenas para a patogênese da diabetes tipo II felina e humana, o canino em questão era extremamente obeso e apresentava diabetes tipo I, pois a resposta com insulina exógena foi satisfatória.

O canino era do sexo feminino o que está de acordo com Nelson (2009) e Shaw e Ihle (1999), os quais asseguram que as fêmeas são duas vezes mais afetadas que os machos. De acordo com Shaw e Ihle (1999), a maioria dos cães tem entre 4 e 14 anos de idade no momento do diagnóstico corroborando com a presente descrição do caso clínico.

No caso A, ora relatado, a paciente canina apresentou uma estabilização fraca em casa, apesar de tentativas para proporcionar um controle glicêmico adequado, e isso foi

devido ao não seguimento do tratamento pelo proprietário. Isso mostra a importância de se realizar uma nova anamnese, a fim de certificar se a dieta está sendo seguida de maneira rigorosa e se não há nenhum acesso a petiscos ou remeximento de lixo. Deve-se conferir também, com o proprietário, se a insulina está sendo armazenada de maneira correta e se ele consegue administrá-la corretamente (se a dosagem e a técnica de injeção são corretas).

Segundo Prah *et al.*(2003), a maioria dos gatos é relativamente idosa no pico de incidência da diabetes, apresentando entre 10 e 13 anos o que corrobora com a descrição da idade do animal em questão no caso B. Segundo Shaw e Ihle (1999), o diabetes mellitus é mais comum em gatos machos castrados de meia-idade ou mais velhos o que indica que o caso observado é mais raro.

A paciente felina apresentava emagrecimento progressivo, que é um dos sintomas clássicos do diabetes segundo Rand e Marshall (2009). A ausência de resposta satisfatória do felino ao tratamento insulínico confirma o diabetes mellitus tipo II, no qual, mesmo na presença da insulina, ocorre hiperglicemia. A instabilidade apresentada pela paciente felina, também poderia estar sendo causada pelo metabolismo rápido da insulina. Porém, em tais casos, a concentração sanguínea de glicose fica alta pela manhã, antes de se administrar a insulina, mas cai para concentrações normais, na maior parte do dia, o que não condiz com o quadro apresentado pela paciente no momento da realização da curva glicêmica.

A presença de insuficiência renal no caso B pode ser decorrente da nefropatia diabética que ocorre em aproximadamente 20% dos gatos doentes. Esse problema torna o quadro diabético mais grave, principalmente no que diz respeito ao manejo nutricional.

## CONCLUSÕES

A partir dos dois casos presenciados e descritos, pude perceber que existem particularidades entre as espécies dentre as quais podemos destacar a maior frequência do diabetes tipo II nos felinos, enquanto que nos caninos o tipo mais frequente é o I.

Observei também que a monitoração do paciente diabético é essencial para realização de ajustes na terapia insulínica, e que o sucesso da estabilização do paciente diabético depende da dedicação do proprietário ao tratamento, da capacidade do medico veterinário e da resposta individual à terapia.

Apesar de alguns animais apresentarem resistência, a insulino terapia ainda é o tratamento mais preconizado para os pacientes canino e felino, associada a um programa de exercício regular e à terapia dietética adequada que, é formulada com ingredientes que auxiliam no controle da glicemia.

Pela alta frequência do diabetes mellitus, mais pesquisas são necessárias para esclarecer a sua etiologia exata, sendo imprescindível o diagnóstico o mais cedo possível, pois, o prognóstico depende do estado de equilíbrio entre o paciente e a doença.

As atividades realizadas na Clínica Veterinária Companhia do Animal foram essenciais para minha atualização, no que diz respeito aos problemas mais comuns que ocorrem na clínica médica de pequenos animais, assim como no aprimoramento do conhecimento já obtido no decorrer do curso.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APPLETON, D. J.; RAND, J. S.; SUNVOLD, G. D. 2002. Dietary chromium tripicolinate supplementation reduces glucose concentrations and improves glucose tolerance in normal-weight cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery** 4, 13-25.

APPLETON, D.J.; RAND, J. S.; SUNVOLD, G.D. 2001. Insulin sensitivity decreases with obesity and lean cats with low insulin sensitivity are at greatest risk of glucose intolerance with weight gain. **Journal of Feline Medicine and Surgery** 3, 211-28.

BARREIROS, R. C.; BOSSOLAN, G.; TRINDADE, C. E. P. 2005. Frutose em humanos: efeitos metabólicos, utilização clínica e erros inatos associados. **Revista de Nutrição**. v.18, n.3, p. 377-389.

BEAM, S.; CORREA, M.T.; DAVIDSON, M. G. 1999. A retrospective-cohort study on the development of cataracts in dogs with diabetes mellitus: 200 cases. **Veterinary Ophthalmology** 2, 169-72.

BULLOCK, J.; BOYLE, J.; WANG, M. B. Os hormônios do pâncreas. In: **Fisiologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 321-325.

CASTRO, S. V. 1990. O pâncreas. In: **Anatomia Fundamental**. 3. ed. São Paulo: Makron Books, 215.

CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. 2002. Vias de Sinalização da Insulina. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v.46, n.4, p. 419-425.

DAVISON, L. J. *et al.* 2003. Evaluation of a continuous monitoring system in diabetic dogs. **Journal of Small Animal Practice** 44, 435-42.

DICKSON, W. M. 1996. Glândulas endócrinas: Secreções endócrinas do pâncreas. In: DUKES, H. H. **Fisiologia dos Animais Domésticos**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 589-91.

DUNN, J. 2001. Distúrbios do pâncreas endócrino. In: **Tratado de Medicina de Pequenos Animais**. 1. ed. São Paulo: Roca, p. 557-63.

FARIA, P. F. 2007. Diabetes mellitus em cães. **Acta Veterinaria Brasílica**, v. 1, n.1, p. 8-22.

FARROW, H. A.; RAND, J. S.; SUNVOLD, G. D. 2002. The effect of high protein, high fat or high carbohydrate diets on postprandial glucose and insulin concentrations in normal cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine** 16, 360.

FELDHahn, J. R.; RAND, J. S.; MARTIN, G. M. 1998. Insulin sensitivity in normal and diabetic cats, and normal cats under stress. **Journal of Veterinary Internal Medicine** 12, 238.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W.; FELDMAN, M. S. 1997. Intensive 50- week evaluation of glipizida administration on 50 cats with previously untreated diabetes mellitus. **JAVMA, Schaumburg**, v. 210, n. 6, p. 772-77.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W.; KARAM, J. H. 1983. Reduced immunogenicity of pork insulin in dogs with spontaneous insulin-dependent diabetes mellitus. **Diabetes** 32 (Suppl 1) 153A.

- GANONG, W. F. 1999. Funções endócrinas do pâncreas e regulação do metabolismo dos carboidratos. In: **Fisiologia Médica**. 17. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 237-52.
- GENUTH, S. M. 2000. Hormônios das ilhotas pancreáticas. In: BERNE, R. M.; LEVY, M.N. **Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 774-91.
- GOODMAN, H. M. 2000. As ilhotas pancreáticas. In: JOHNSON, L. R. **Fundamentos de Fisiologia médica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 472-85.
- GRAHAM, P. A. 2009. Diabetes descompensada. In: MOONEY, T. C.; PETERSON, M. E. **Manual de Endocrinologia Canina e Felina**. 3. ed. São Paulo: Roca, p. 137-55.
- GRAHAM, P. A.; MASKELL, I. E.; RAWLINGGS, J. M.; NASH, A. S.; MARKWELL, P. J. 2002. Influence of a high fibre diet on glycaemic control and quality of life in dogs with diabetes mellitus. **Journal of Small Animal Practice** 43, 67-73.
- GRAHAM, P. A.; NASH, A.S.; MCKELLAR, Q. A. 1997. Pharmacokinetics of a porcine insulin zinc suspension in diabetic dogs. **Journal of Small Animal Practice** 38, 434-38.
- GRECO, D. S. 2009. Cetoacidose diabética. In: MOONEY, T. C.; PETERSON, M. E. **Manual de Endocrinologia Canina e Felina**. 3. ed. São Paulo: Roca, p. 137-55.
- GRECO, D.; STABENFELDT, G. H. 2004. Glândulas endócrinas e suas funções: Hormônios do pâncreas. In: CUNNINGHAM, J. G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 368-72.
- GRECO, D.; STABENFELDT, G. H. 2008. Glândulas endócrinas e suas funções: Hormônios do pâncreas. In: CUNNINGHAM, J. G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 454-57.

GRECO, D. S. 1997. Oral hypoglycaemic agents for noninsulin-dependent diabetes in the cat. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)** 12(4), 259-62.

GUYTON, F. C. *et al.* 1996. Introdução à endocrinologia. In: **Tratado de Fisiologia Médica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 839-90.

HABER, E. P.; CURI, R.; CARVALHO, C. R. O.; CARPINELLI, A. R. 2001. Secreção da insulina: efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v.45, n.3, p. 219-227.

HALL, J. E. 1997. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. **American Journal of Hypertension** 10, 49-55.

HARB-HAUSER, M.; NELSON, R. W.; GERSHWIN, L. N. L. 1998. Prevalence of insulin antibodies in diabetic dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine** 12, 213.

HESS, R. S.; WARD, C. R.; KASS, P. H. 2000. Breed distribution of dogs with diabetes mellitus admitted to a tertiary care facility. **Journal of the American Veterinary Medical Association** 216, 1414-17.

HOENING, M; FERGUSON, D. 2003. Effect of darglitazona on glucose clearance and lipid metabolism in obese cats. **American Journal of Veterinary Research** 64, 1409-13.

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. 2004. Glândulas endócrinas: Ilhotas de Langerhans. In: **Histologia Básica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 404-7.

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

MARCHETTI, J. Y. H. 2007. Diabetes mellitus em gatos. **Especialização “Latu Sensu”, Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica de Pequenos Animais**. Universidade Castelo Branco, São Paulo.

MICHELS, G.; BOUDINOT, F.; FERGUSON, D.; HOENING, M. 2000. Pharmacokinetics of the insulin- sensitizing agent troglitazona in cats. **American Journal of Veterinary Research** 61, 775-78.

NELSON, R. W. 1985. Disorders of glucose metabolism in the dog I: Complications of insulin therapy and diabetes mellitus. **Veterinary Medicine**, v.80, n.2, p.57-70.

NELSON, R. W.; LEWIS, L.D. 1990. Nutritional management of diabetes mellitus. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery** (Small Animal), v. 5, n.3, p. 178-86.

NELSON, R. W.; FELDMAN, E. C.; FORD, S. L.; *et al.* 1993. Effect of an orally administered sulfonylurea, glipizida, for the treatment of diabetes mellitus in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 203, p. 821-27.

NELSON, R. W. 1992. Distúrbios do pâncreas endócrino. In: ETTINGER, S. J. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**, 4.ed. São Paulo: Manole, p. 1752-98.

NELSON, R. W. 2000. Selected topics in the management of diabetes mellitus in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.2, n.2, p. 101-4.

NELSON, R. W. 2009. Diabetes mellitus canina. In: MOONEY, T. C.; PETERSON, M. E. **Manual de Endocrinologia Canina e Felina**. 3. ed. São Paulo: Roca, p. 137-55.

NICHOLS, R. 1992. Recognizing and treating canine and feline diabetes mellitus. **Veterinary Medicine**, v. 87, n. 3, p. 211-22.

NISHIDA, Y. *et al.* 2001. Effect of mild exercise training on glucose effectiveness in healthy men. **Diabetes care** 24, 1008-13.

NORSWORTHY, G. 2004. Diabetes melito- cetoacidose. In: NORSWORTHY, G.; CRYSTAL, M. A.; GRACE, S. F.; TILLEY, L. P. **O Paciente Felino: Tópicos Essenciais, Diagnóstico e Tratamento**. 2. ed. Barueri: Manole, p. 210-14.

O'BRIEN, T. 2002. Pathogeneses of feline diabetes mellitus. **Molecular and Cellular Endocrinology** 29, 213-219.

OLIVEIRA, C. A. M.; ROGATTO, G. P. LUCIANO, E. 2002. Efeitos do treinamento físico de alta intensidade sobre os leucócitos de ratos diabéticos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 8, n. 6, p. 219-24.

PANCIERA, D. L.; THOMAS, C.B.; EICKER, S. W.; ATKINS, C. E. 1990. Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in cats: 333 cases (1980-1986). **JAVMA, Schaumburg**, v. 197, n. 11, p. 1504-08.

PHILLIPS, S. M.; HAN, X. X; GREEN, H. J.; BONEN A. 1996. Increments in skeletal muscle GLUT-1 and GLUT-4 after endurance training in humans. **American Journal of Physiology** 270, 456-62.

PRAHL A. *et al.* 2003. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, 9(5), 351-58.

RAND, J.; MARSHALL, R. 2009. Diabetes melito felina. In: MOONEY, T. C. PETERSON, M. E. **Manual de Endocrinologia Canina e Felina**. 3. ed. São Paulo: Roca, p. 137-55.

RAND, J. S. 1999. Current understanding of feline diabetes: part 1, pathogenesis. **Journal of Feline Medicine and Surgery** 1, 143-53.

RAND, J. S.; MARTIN, G. J. 2001. Management of feline diabetes mellitus. **Veterinary Clinical North American Small Animal Practice**, v. 25, n.5, p. 881-913.

RAND, J. S. *et al.* 2002. Acute stress hyperglycaemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. **Journal of Veterinary Internal Medicine** 16, 123-32.

RICHTER, M.; GUSCETTI, F.; SPIESS, B. 2002. Aldolase reductase activity and glucose-relaxed opacities in incubated lenses from dogs and cats. **American Journal of Veterinary Research** 63, 1591-97.

SALGADO, D.; REUCHC, C.; SPIESS, B. 2000. Diabetic cataracts: different incidence between dogs and cats. **Schweizer Archiv fur Tierheilkunde**, 142, 349- 53.

SHAW, D.; IHLE, S. 1999. Doenças pancreáticas endócrinas. In: **Medicina Interna de Pequenos Animais**. Porto Alegre: Artmed, p. 435-41.

SILVA, C. A.; LIMA, W. C. 2006. Efeitos benéfico do exercício físico no controle metabólico do diabetes mellitus tipo II à curto prazo. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 46, n. 5, p. 550-56.

SOUZA, V. C. 2003. Diabetes mellitus. In: JUSTEN, H. **Coletâneas em Medicina Felina**. Rio de Janeiro: L.F. Livros, p. 103-112.

UNDER, R. H.; FOSTER, D. W. 1998. Diabetes mellitus. In: WILLIAMS', J.D. *et al.* **Textbook of Endocrinology**. 9. ed. Philadelphia: W B Saunders, 973-1059.

WIDMAIER, E. P.; RAFF, H.; STRANG, K. T. 2006. Regulação do metabolismo energético: Controle e integração do metabolismo dos carboidratos, proteínas e gorduras. In: **Fisiologia Humana: Mecanismos das Funções Corporais**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 584-95.