

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA VETERINÁRIA
CAMPUS DE PATOS-PB

JOSÉ LUCAS XAVIER LOPES

**ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE OS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO E
TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS CANINA E A HUMANA – REVISÃO
DE LITERATURA**

PATOS - PB

2019

JOSÉ LUCAS XAVIER LOPES

**ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE OS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO E
TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS CANINA E A HUMANA – REVISÃO
DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
como requisito parcial para obtenção do título
de Médico Veterinário pela Universidade
Federal de Campina Grande.

Prof. Dr. Almir Pereira de Souza

PATOS – PB

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CSRT DA UFCG

L864a Lopes, José Lucas Xavier
 Análise comparativa entre os métodos de diagnóstico e tratamento da
 diabetes mellitus canina e a humana – revisão de literatura / José Lucas
 Xavier Lopes. – Patos, 2019.
 41f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Medicina Veterinária) – Universidade
Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2019.

“Orientação: Prof. Dr. Almir Pereira de Souza”

Referências.

1. Insulina.
 2. Glicose.
 3. Resistência insulínica.
 4. Hiperglicemia.
- I. Título.

CDU 616:599.742.73

JOSÉ LUCAS XAVIER LOPES

**ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE OS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO E
TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS CANINA E A HUMANA – REVISÃO
DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
como requisito parcial para obtenção do título
de Médico Veterinário pela Universidade
Federal de Campina Grande.

APROVADO EM/...../.....

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Almir Pereira de Souza
- Orientador -

Prof. Dr.
- Examinador(a) -

Prof. Dr.

- Examinador(a) -
RESUMO

LOPES, X. L. J. Análise comparativa entre os métodos de diagnóstico e tratamento da diabetes mellitus canina e a humana – revisão de literatura. UFCG, 2019. 41p. (Trabalho de Conclusão de Curso em Medicina Veterinária).

O *Diabetes Mellitus* é uma endocrinopatia que possui diversos fatores semelhantes entre as espécies humana e canina, o que justifica a realização de pesquisas sobre métodos avançados de diagnóstico e tratamento, para que, estes, possam ser incluídos na Medicina Veterinária. O presente estudo tem como objetivo realizar uma comparação entre os métodos disponíveis e os utilizados para diagnosticar e tratar a *Diabetes Mellitus* na medicina humana e veterinária, buscando justificativas para o uso e o desuso de tais práticas em cada espécie. Na medicina veterinária, os métodos de diagnóstico mais utilizados nas rotinas clínicas são a glicemia em jejum e métodos laboratoriais como a urinálise e bioquímica sérica. No ser humano, existem outros métodos diagnósticos que são mais difundidos na rotina hospitalar e clínica, como glicemia duas horas após teste oral de tolerância à glicose (TOTG), glicemia em jejum e hemoglobina glicada (HbA1c), não existindo outros testes laboratoriais validados e recomendados para essa finalidade nos humanos. De um modo geral, pacientes diabéticos, sejam eles caninos ou humanos, beneficiam-se de terapia semelhante, à base de insulina, dieta, exercícios físicos, controle de doenças concomitantes e mudanças no estilo de vida. O *Diabetes Mellitus* é uma doença cujos índices de ocorrência estão aumentando na Medicina Veterinária. É evidente que as pesquisas relacionadas ao diagnóstico, tratamento e complicações da doença estão mais avançadas nos seres humanos do que nos animais. Como forma de prevenção, estão os exercícios físicos, a implementação de enriquecimento ambiental, e, também, informar ao tutor sobre a existência de dietas específicas para cães e gatos, que irão prevenir o surgimento da obesidade, fator este, de risco para o surgimento da *Diabetes Mellitus*. A medida que os adventos tecnológicos aumentam na Medicina Veterinária, a tendência é que a expectativa de vida dos cães se torne cada vez mais elevada, demandando assim, novas pesquisas acerca do DM, para que se possa fornecer uma melhor qualidade e expectativa de vida para os animais diabéticos.

Palavras-chave: insulina, glicose, resistência insulínica, hiperglicemia

ABSTRACT

LOPES, X. L. J. Comparative analysis between the methods of diagnosis and treatment of canine and human diabetes mellitus - literature review. UFCG, 2019.. 41p. (Course Completion Work in Veterinary Medicine).

Diabetes Mellitus is an endocrinopathy that has several similar factors between the human and canine species, which justifies the investigation of advanced methods of diagnosis and treatment, so that these can be included in Veterinary Medicine. The objective of this study was to compare the available methods and those used to diagnose and treat Diabetes Mellitus in human and veterinary medicine, seeking justifications for the use and disuse of practical practices in each species. In veterinary medicine, the most commonly used diagnostic methods in clinical routines are fasting glycemia and laboratory methods such as urinalysis and serum biochemistry. In humans, there are other diagnostic methods that are more widespread in the hospital and clinical routine, such as glycemia two hours after oral glucose tolerance test (OGTT), fasting blood glucose and glycated hemoglobin (HbA1C) and there are no other validated and recommended laboratory tests for this purpose in humans. In general, diabetic patients, whether canine or human, benefit from similar insulin-based therapy, diet, exercise, control of concomitant illnesses, and changes in lifestyle. Diabetes Mellitus is a disease whose incidence rates are increasing in Veterinary Medicine. It is evident that research related to the diagnosis, treatment and complications of the disease are more advanced in humans than in animals. As a form of prevention, there are the physical exercises, the implementation of environmental enrichment, and also inform the tutor about the existence of specific diets for dogs and cats, which will prevent the emergence of obesity, this factor, of risk for the emergence of Diabetes Mellitus. As technological advances increase in veterinary medicine, the tendency is for the dogs' life expectancy to become higher and higher, thus requiring new research on DM, so that better quality and life expectancy can be provided for the diabetic animals.

Key-words: insulin, glucose, insulin resistance, hyperglycemia.

LISTA DE FIGURAS

	Pág
Figura 1 - Representação esquemática das ilhotas de Langerhans em que é possível distinguir as células α e β	09
Figura 2 - Anatomia pancreática canina.....	10
Figura 3 - Relação entre insulina e glicose: a secreção de insulina é estimulada por um aumento na concentração de glicose e é inibida por baixas concentrações da mesma.....	12
Figura 4 - Representação esquemática dos tipos de <i>Diabetes Mellitus</i>	15
Figura 5 - Fisiopatogenia do <i>Diabetes Mellitus</i>	17
Figura 6 - Catarata canina com aspecto linha de sutura em Y.....	19
Figura 7 - Representação esquemática: teste de tolerância oral à glicose.....	22
Figura 8 - Principais alterações na bioquímica sérica e exame de urina em cães diabéticos.....	25
Figura 9 - Representação esquemática do efeito e duração dos diversos tipos de insulina existentes no mercado.....	29
Figura 10 Superdose de insulina e contra-regulação – Efeito Somogyi.....	32

-

SUMÁRIO

	Pág
1 INTRODUÇÃO.....	8
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	9
2.1 Morfofisiologia do pâncreas.....	9
2.1.1 Insulina.....	11
2.1.2 <i>Diabetes Mellitus</i> (DM).....	12
2.1.2.1 Epidemiologia	12
2.1.2.2 Etiopatogenia e classificação	13
2.1.3 Sinais clínicos.....	16
2.1.4 Complicações do diabetes mellitus.....	17
2.1.4.1 Cetoacidose diabética.....	18
2.1.4.2 Catarata diabética.....	19
3 Diagnóstico.....	20
3.1 Glicemia.....	21
3.1.1 Teste de tolerância à glicose.....	22
3.1.2 Frutosamina.....	23
3.1.3 Hemoglobina glicada.....	24
3.1.4 Hematologia e bioquímica sanguínea.....	25
3.1.5 Urinálise.....	26
3.1.6 Testes hormonais.....	27
4 Tratamento.....	28
4.1.1 Terapia insulínica.....	29
4.1.2 Terapia dietética.....	31
4.1.3 Exercícios físicos.....	31
4.2 Principais complicações da terapia insulínica.....	32
4.2.1 Hipoglicemia.....	32
4.2.2 Persistência ou recorrência dos sinais clínicos.....	33
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
REFERÊNCIAS.....	35

1 INTRODUÇÃO

O *Diabetes Mellitus* é uma endocrinopatia definida como um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina, hormônio este, produzido pelas células β do pâncreas, uma glândula definida como mista devido à sua função de secreção de substâncias tanto endógenas quanto exógenas. A enfermidade possui diversos fatores semelhantes entre as espécies humana e canina. Dentre os quais, citam-se a etiopatogenia, classificação, sinais clínicos, diagnóstico e tratamento.

A prevenção da doença se assemelha entre ambas as espécies, canina e humana. A prática de exercícios físicos regulares, alimentação balanceada, controle de peso corporal e enriquecimento ambiental diminui consideravelmente o risco de obesidade, um fator de risco importante para o surgimento da *Diabetes Mellitus*. Tais métodos preventivos devem ser difundidos aos tutores pelo Médico Veterinário e Médico Humano através de conversas educativas e informativas durante as consultas.

Além dos métodos preventivos citados anteriormente, tanto o cão quanto o homem devem ser submetidos à exames laboratoriais de rotina para o acompanhamento do seu estado geral de saúde, objetivando a detecção precoce de comorbidades que podem predispor à *Diabetes Mellitus*, assim, como possibilitar o seu diagnóstico precoce em fase inicial.

Devido à tal similaridade e ao grande avanço nos estudos acerca da mesma na Medicina Humana, justifica-se a realização de pesquisas sobre métodos avançados de diagnóstico e tratamento, para que assim, estes, possam ser, após estudos prévios, incluídos na Medicina Veterinária, visando fornecer uma melhor qualidade de vida aos cães e gatos portadores desta enfermidade através da redução das complicações ocasionadas pela mesma.

O presente estudo tem como objetivo realizar uma comparação entre os métodos disponíveis e os utilizados para diagnosticar e tratar a *Diabetes Mellitus* na medicina humana e veterinária, buscando justificativas para o uso e o desuso de tais práticas em cada espécie.

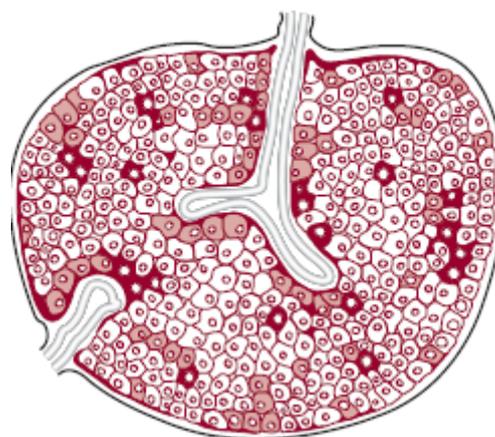
2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Morfofisiologia do pâncreas

O pâncreas é considerado como uma glândula mista, responsável pela produção de enzimas digestivas pelas células exócrinas e pela produção de hormônios, função esta, do pâncreas endócrino (SIMÕES, 2015).

Histologicamente é subdividido em ilhotas (Figura 1), as quais são denominadas de ilhotas pancreáticas ou ilhotas de Langerhans, as quais são formadas por quatro tipos de células: as células *A* ou α , que perfazem 25% do total das células das ilhotas ; as células *B* ou β , perfazendo 60% do número total das células, as células Δ ou *D*, localizadas mais na periferia e que perfazem 10% do total das células e as células *F* ou *PP*, que ocupam em torno de 5% da massa celular e têm a mesma distribuição que as células Δ . As células α são responsáveis pela síntese e secreção do glucagon; as células β produzem e secretam a insulina, as células Δ produzem somatostatina e as células *F* produzem o polipeptídeo pancreático (SIMÕES, 2015).

Figura 1 – Representação esquemática das ilhotas de Langerhans, visualizando as células α e β .



Islet cell type	%	Hormone
α	20	Glucagon
β	80	Insulin
Δ	1–5	Somatostatin
PP	1–2	Pancreatic polypeptide

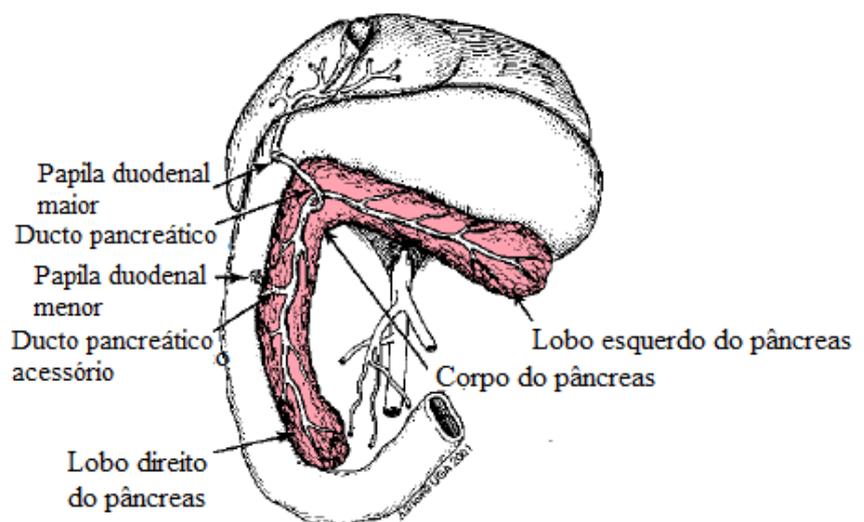
Fonte: ENGELKING, 2012.

Ressalta-se que o pâncreas é constituído por dois lobos, um direito duodenal e um esquerdo esplênico, que se unem no corpo pancreático, cujo ápice é localizado caudo-medial ao piloro (MAZOLLI, 2015). Nos cães e gatos, o pâncreas é formado por um lobo direito, um lobo esquerdo e uma porção central denominada de corpo do pâncreas a qual faz a união dos dois lobos (Figura 2). O tecido pancreático é lobulado e uma grande parte do órgão está localizada imediatamente adjacente à porção cranial do duodeno (MARCATO, 2010). No gato, o ducto biliar e os ductos pancreáticos, diferentemente das outras espécies, sofrem anastomose ao se aproximarem da parede duodenal (NUNES, 2012).

Enquanto o pâncreas humano, é um órgão de localização retroperitoneal, posicionado obliquamente entre o arco duodenal e o baço, possuindo dois canais pancreáticos, o principal (Wirsung) e o acessório (Santorini). O canal de Wirsung percorre o corpo e a cauda do pâncreas em uma localização mediana (BENTO *et al.*, 2012).

O pâncreas dos cães possui dois ductos excretores, o ducto pancreático menor e o ducto pancreático acessório. É um órgão que é irrigado pelos ramos das artérias celíacas e mesentérica cranial, ambas provenientes da artéria aorta. A sua função exócrina está relacionada a função gastrointestinal, na secreção de enzimas que participam do processo digestivo assim como outras substâncias. A maior parte destas enzimas está armazenada na forma intacta, em pré-enzimas, que são ativadas apenas no lúmen do intestino delgado após sua secreção. Isto acontece visando uma proteção do pâncreas contra a ação das suas próprias enzimas (MAZOLLI, 2015).

Figura 2 - Anatomia pancreática canina.



Fonte: Adaptado de: CORNELL; FISCHER, 2003.

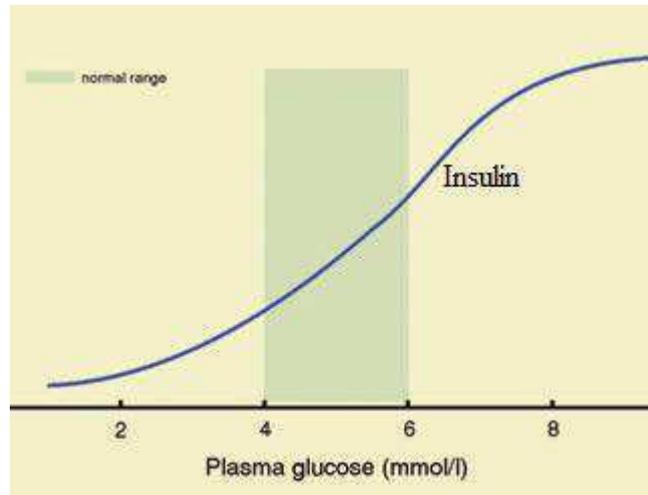
A porção endócrina do pâncreas é composta por grupos celulares denominados de ilhotas de Langerhans, e esse grupo possui quatro principais tipos de células que possuem distintas morfologias e propriedades. As células α compõem de 20% a 30% das células das ilhotas e são responsáveis por secretar o glucagon. As células Δ , compõem de 5% a 10% das ilhotas e produzem a somatostatina. As células F ou PP são raras e secretam o polipeptídeo pancreático. Células β , estão presentes em maior número, em torno de 60% a 80% das células que compõem as ilhotas, e são responsáveis pela produção de insulina e amilina (MAZOLLI, 2015).

2.1.1 Insulina

A insulina é um hormônio peptídico sintetizado em formas precursoras inativas no retículo endoplasmático das células β pancreáticas que tem como função principal o controle da glicemia, com caráter hipoglicemiante, sendo secretada, fisiologicamente, em situações de hiperglicemia. A sua liberação é regulada pelo efeito *feedback* da glicose sanguínea no pâncreas (MEYER; COLES; RICH, 1995; FARIA, 2007). A glicose é o nutriente regulador mais importante da secreção de insulina. Conforme os níveis de glicose sanguínea aumentam acima do limiar a secreção de insulina aumenta de forma proporcional (GOODMAN, 2000). Quando a concentração de glicose no sangue está alta, a secreção de insulina se eleva e quando a glicemia diminui, a liberação da mesma cessa (Figura 3), dando espaço à liberação do glucagon, um hormônio análogo à insulina, com efeito hiperglicemiante (MEYER; COLES; RICH, 1995).

Existe um transportador de glicose específico denominado Glut-2, encontrado nos canalículos entre células β e que permite a difusão desta para o interior da célula β pancreática (GANONG, 1999; GENUTH, 2000). Todo este processo de entrada da glicose ajuda a manter os níveis desse substrato nas células em um nível que é igual àquele do líquido intersticial, evitando assim, grandes períodos de hiperglicemia (GANONG, 1999; HABER *et al.*, 2001).

Figura 3 – Relação entre insulina e glicose: a secreção de insulina é estimulada por um aumento na concentração de glicose e é inibida por baixas concentrações da mesma.



Fonte: Adaptado de: REUSCH; ROBBEN; KOOISTRA, 2010.

2.1.2 *Diabetes Mellitus* (DM)

2.1.2.1 Epidemiologia

O *Diabetes Mellitus* (DM) é definido como um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina ou de uma incapacidade da mesma de exercer suas funções metabólicas de forma adequada, ou ainda, ambas as situações, resultando, assim, na redução da utilização de aminoácidos, ácidos graxos e, principalmente, da glicose por todos os tecidos periféricos. Portanto, a glicose que é proveniente da dieta consumida pelo animal e a produzida pela neoglicogênese hepática, passa a se acumular na corrente sanguínea, resultando em um quadro de hiperglicemia persistente e alteração no metabolismo proteico, lipídico e dos carboidratos. A hiperglicemia crônica causada pela doença está associada com danos à longo prazo, resultando na disfunção de diferentes órgãos, especialmente dos olhos (retinopatia), rins (nefropatia diabética), sistema nervoso, coração e vasos sanguíneos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010; MAZOLLI, 2015).

Nos cães, o DM é uma endocrinopatia comum nas rotinas dos clínicos de pequenos animais, possuindo uma prevalência em torno de 0,005% a 1,5%. O aumento do número de animais nas grandes cidades e as condições de vida moderna que culminam em aumento de

peso corporal, redução das atividades físicas e maior estresse psicológico, como por exemplo, espaços pequenos, fechados, ausência de enriquecimento ambiental são fatores que implicam no aumento gradual na incidência da doença ao longo das últimas décadas. As fêmeas são pelo menos duas vezes mais afetadas que os machos e os machos castrados, por possuírem menor concentração sérica de testosterona, o que culmina em menor atividade física, possuem maior risco de desenvolver a DM do que os machos inteiros. Comumente os cães que desenvolvem *Diabetes Mellitus* apresentam histórico de alimentação excessiva e desequilibrada e sobrepeso (POPPL; ELIZEIRE, 2015).

Nos cães, a maior incidência ocorre em fêmeas com mais de sete anos de idade (FELDMAN; NELSON, 2004). O aparecimento da doença em animais com menos de um ano de idade é incomum (POPPL; ELIZEIRE, 2015). Já que a enfermidade é considerada multifatorial, existem diversos fatores que têm sido implicados no seu desenvolvimento, como predisposição genética, enfermidades como insulinite imunomediada, pancreatite, hiperadrenocorticismo, insuficiência renal, doença cardíaca, acromegalia, hiperlipidemia, amiloidose pancreática, obesidade e drogas antagônicas à insulina (glicocorticoides, estreptozotocina e aloxano) (FELDMAN; NELSON, 2004), predisposição racial e familiar, como tem sido reportada em Samoyedas, Poodles Miniatura e Rottweiler (FLEEMAN; RAND, 2001).

2.1.2.2 Etiopatogenia e classificação

Diversos processos patogênicos estão envolvidos no desenvolvimento da diabetes. Estes variam desde destruição autoimune das células β pancreáticas, resultando na ausência total da produção insulínica, até anormalidades que resultam em resistência insulínica. As anormalidades metabólicas dos carboidratos, gorduras e proteínas no diabetes são resultantes da incapacidade da insulina em exercer um adequado efeito metabólico nos tecidos-alvo (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010).

Dentre as enfermidades que acometem os cães, há uma série de doenças de etiologias diferentes e clinicamente heterogêneas, a exemplo, o hiperadrenocorticismo e a acromegalia, que possuem sintomatologia similar e outras que possuem potencial de desencadear o diabetes devido ao quando de hiperglicemia persistente. A classificação do DM no cão e no homem baseia-se ainda no sucesso e tipo terapêutico, podendo o indivíduo ser classificado em insulínico dependente ou não insulínico dependente (SIMÕES, 2015).

A classificação nos cães também considera a necessidade de terapia com insulina para estabelecer o controle glicêmico e prevenir a cetoacidose diabética, uma consequência da DM que possui como principais consequências a acidose metabólica e distúrbios hidroeletrólíticos. Geralmente, o paciente cetoacidótico tem o seu quadro agravado devido à presença de doenças subjacentes como hiperadrenocorticismo, anorexia, hemoparasitoses ou fármacos diabetogênicos. Desta feita, a prevenção da cetoacidose diabética tem como objetivo garantir a sobrevivência e fornecer uma boa qualidade de vida ao animal (CHASTAIN, 1981).

Desse modo, podem-se ter pacientes de dois tipos: *Diabetes Mellitus* insulino-dependentes (DMID), também chamados de diabéticos tipo I e *Diabetes Mellitus* não insulino-dependentes (DMNID), chamados de diabéticos tipo II. Praticamente todos os cães apresentam DMID no momento do diagnóstico (NELSON, 2004), sendo caracterizados por hipoinsulinemia acompanhada de nenhum aumento nas concentrações séricas de insulina frente de um desafio com glicose, dificuldade em obter bom controle glicêmico somente com dietas apropriadas ou com agentes hipoglicemiantes orais, e necessidade total da administração exógena de insulina para manutenção da glicemia (HOENING, 2002; FALL *et al.*, 2008; POPPL, 2012).

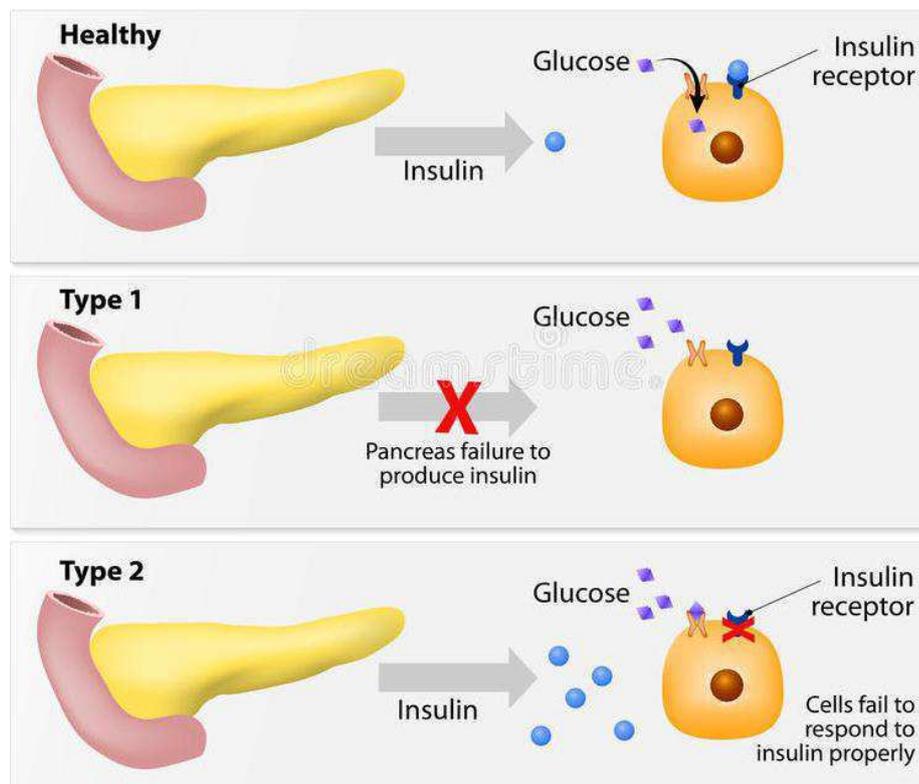
A DM I é uma forma da doença que abrange de 5% a 10% dos indivíduos acometidos e resulta da destruição auto imune das células β pancreáticas, culminando na ausência total da secreção insulínica, sendo assim, o indivíduo considerado insulino-dependente. Já a DM II, abrangendo indivíduos que possuem resistência insulínica e geralmente, têm deficiência relativa de insulina (ao invés de absoluta). Pelo menos inicialmente e frequentemente ao longo da vida, esses indivíduos não necessitam de administração exógena de insulina para sobreviver (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2004).

O DM II acomete de 80 a 95% dos felinos e seres humanos diagnosticados, sendo caracterizado pela diminuição gradual da secreção de insulina pelas ilhotas pancreáticas (Figura 4), em detrimento de fatores que provocam a exaustão destas células e consequentemente, a diminuição de insulina disponível. A princípio, ocorre a diminuição da sensibilidade celular à insulina, promovendo uma hiperinsulinemia em resposta ao aumento da glicemia, que se torna tóxica, causando o quadro de glicotoxicidade e contribuindo para destruição das células β pancreáticas (BLOOM; RAND, 2014). Já o *Diabetes Mellitus* canino, compartilha algumas características do DM tipo 1 em humanos, mais precisamente com o diabetes autoimune latente do adulto, em que ocorre infiltração linfocitária de ilhotas pancreáticas no indivíduo adulto (POPPL; ELIZEIRE, 2015).

No ser humano, a prevalência do diabetes vem crescendo mundialmente, configurando-se atualmente como uma epidemia resultante, em grande parte, do envelhecimento da população. Contudo, o sedentarismo, a alimentação inadequada e o crescimento da obesidade também são responsáveis pela expansão global do diabetes (ROSA; SCHMIDT, 2008). Dentre os fatores de risco para o surgimento do *Diabetes Mellitus tipo II*, destacam-se também os antecedentes familiares, o consumo de dietas hipercalóricas e as mudanças socioculturais introduzidas pela industrialização (HOSSAIN; KAWAR; NAHAS, 2007).

Outros tipos específicos de diabetes podem ocorrer secundariamente a patologias como as doenças pancreáticas exócrinas, e a chamada por alguns autores de *Diabetes Mellitus tipo III* secundária a algumas endocrinopatias que antagonizam os efeitos da insulina ou o uso de medicamentos hiperglicemiantes (BLOOM; RAND, 2014).

Figura 4 - Representação esquemática dos tipos de *Diabetes Mellitus*.



Fonte: DREAMSTIME, 2019.

No homem, o *Diabetes Mellitus* é classificado em I, com subtipos IA e IB, tipo II, gestacional e outros tipos de DM. O DM tipo I é uma doença autoimune, poligênica,

decorrente de destruição das células β pancreáticas, ocasionando deficiência completa na produção de insulina (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2018).

O DM tipo II é responsável por mais de 90% dos casos de DM e não tem componente autoimune. Dentre os fatores de risco para o seu surgimento, destacam-se também os antecedentes familiares, o consumo de dietas hipercalóricas e as mudanças socioculturais introduzidas pela industrialização (HOSSAIN; KAWAR; NAHAS, 2007).

O DM gestacional está relacionado com uma condição diabetogênica durante a gestação, uma vez que a placenta produz hormônios hiperglicemiantes e enzimas placentárias que degradam a insulina, com conseqüente aumento compensatório na produção e resistência à esta, podendo então evoluir para disfunção das células β (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2018).

Em relação às outras formas de diabetes, pertencem a essa categoria todas as outras formas menos comuns de DM, cuja apresentação clínica é bastante variada e depende da alteração de base que provocou o distúrbio do metabolismo glicídico, como por exemplo, defeitos genéticos que resultam na disfunção das células β e na ação da insulina e doenças do pâncreas exócrino (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2018).

2.1.3 Sinais clínicos

Praticamente todos os animais diabéticos, assim como os seres humanos, apresentam como principais sinais clínicos a poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso (RAND; MARSHALL, 2005). No homem, além dos sinais referenciados, pode haver também visão borrada, sonolência e náusea (OLIVEIRA *et al.*, 2004). Nos cães, o *Diabetes Mellitus* se manifesta quando a glicemia ultrapassa seu intervalo de referência (120mg/dl) a valores acima de 288mg/dL, provocando diurese osmótica, o que impede a água de ser reabsorvida ao longo do néfron, que se caracteriza pela poliúria e a partir disso, o centro da sede localizado no hipotálamo é ativado quando detecta aumento na osmolaridade do líquido cefalorraquidiano, gerando uma polidipsia secundária ou compensatória (FREITAS, 2016; POPPL *et al.*, 2018).

A diminuição na sinalização da insulina dentro das células causa uma menor utilização da glicose pelos diversos tecidos sendo interpretada pelo organismo como um estado de privação de alimento e em decorrência disto, o organismo passa a catabolizar intensamente as gorduras e proteínas corporais. Tanto o homem quanto os animais acometidos sentem fome exagerada, o que é observado pela polifagia, conforme figura 05. Com o descontrole da doença, as reservas corporais passam a ser consumidas para suprir a demanda das células,

ocasionando perda de peso e uma das principais complicações da enfermidade, a cetoacidose diabética (BLOOM; RAND, 2014).

Figura 5 – Fisiopatogenia do *Diabetes Mellitus*.



Fonte: POPPL *et al.*, 2018.

Alguns animais possuem a formação abrupta de catarata diabética devido à ruptura da lente do cristalino secundária ao maior aporte de água para o interior deste, devido à hiperglicemia. Quando o tutor não repara o aparecimento dos sinais clínicos ou quando não há o tratamento precoce, o paciente corre sério risco de desenvolver a cetoacidose diabética, coma e morte. Os sinais clínicos da cetoacidose diabética mais comumente observados são anorexia e vômitos (POPPL; ELIZEIRE, 2015).

O cão com DM que não possui cetoacidose não apresenta nenhum sinal clínico clássico. Pode apresentar-se obeso ou em boas condições físicas. Geralmente, cães com DM que não são tratados por certo tempo apresentam perda de peso. A caquexia e emaciação estão relacionadas com doenças concomitantes como insuficiência pancreática exócrina, ou deficiência crônica de insulina. Animais que foram tratados com manejo dietético sem terapia insulínica associada podem apresentar caquexia. Letargia, pelos esparsos, secos, quebradiços, assim como hiperqueratose podem estar presentes. Na ultrassonografia pode ser observada hepatomegalia devido a lipidose hepática induzida pelo DM. A desidratação é o achado clínico mais comum em animais com DM, seguido de emagrecimento e catarata (POPPL; ELIZEIRE, 2015).

2.1.4 Complicações do *Diabetes Mellitus*

Nos cães, quando os níveis de glicose sanguínea superam o seu limiar renal de reabsorção (180mg/dL-220mg/dL) os sinais começam a se manifestar. Por muitas vezes o

motivo da consulta é devido a alguma complicação do DM, sem que previamente tenham sido detectados sinais clínicos típicos da doença. A catarata e a cetoacidose diabética são as principais complicações reportadas nos cães (POPPL; GONZÁLEZ, 2005).

No que concerne às complicações do DM no ser humano, pode-se dividi-las em agudas e crônicas. A primeira compreende a cetoacidose diabética, coma hiperosmolar não-cetótico e a hipoglicemia. Esta por sua vez, desenvolve distúrbios agudos, manifestando seus sintomas de imediato. As crônicas manifestam seus sintomas anos após a evolução da doença, devido ao mau controle glicêmico. Geralmente, são classificadas como microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia periférica) e macrovasculares (doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e vascular periférica) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Outra complicação que está diretamente relacionada ao DM e se enquadra dentro dos critérios supracitados é o pé diabético, o qual surge inicialmente após uma úlcera plantar em resposta à associação da neuropatia periférica, juntamente à doença vascular periférica e aos fatores extrínsecos como alterações biomecânicas do pé, resultando na maioria dos casos em infecções severas e até mesmo em amputações parcial ou total, quando não direcionado para um tratamento precoce e adequado (VIGO *et al.*, 2006).

2.1.4.1 Cetoacidose Diabética

A cetoacidose diabética (CAD) trata-se de uma desordem metabólica aguda, potencialmente fatal, tanto em humanos, quanto em caninos com *Diabetes Mellitus*. Estudos apontam que de cada 200 cães diabéticos, um desenvolve CAD. A deficiência insulínica grave ou absoluta estimula o aumento dos hormônios contra-reguladores hiperglicemiantes (glucagon, hormônio do crescimento, glicocorticóides e catecolaminas), potencializando a atividade cetogênica com a produção de corpos cetônicos que excedem a capacidade do organismo em transformá-los em energia (CHASTAIN, 1981; FOSS-FREITAS; FOSS, 2003).

Os corpos cetônicos são formados no fígado a partir da metabolização de ácidos graxos livres decorrentes da lipólise em ácido β -hidroxibutírico (β HB), gerando ácido acetoamocético (AcAc) e acetona. O acúmulo desses compostos resulta em acidose metabólica, com conseqüente diminuição do pH sanguíneo e da concentração do bicarbonato arterial. A história da cetoacidose diabética relata que praticamente todos os animais morriam antes do advento da insulino-terapia na medicina veterinária, porém, esse panorama se

modificou. A CAD é tida como uma emergência e necessita de rápido diagnóstico e o tratamento adequado diminui consideravelmente o índice de mortalidade (DUARTE, 2002).

2.1.4.2 Catarata diabética

A formação de catarata é a mais comum e uma das mais importantes complicações a longo prazo associada com *Diabetes Mellitus* no cão. Normalmente, a glicose penetra o cristalino livremente por transporte facilitado à partir do humor aquoso, sendo convertido em ácido láctico por meio da via glicolítica anaeróbica. A glicose em excesso satura as enzimas glicolíticas ocorrendo então metabolização pela via do sorbitol que, em seguida, é convertido até frutose. O sorbitol e a frutose, diferentemente da glicose, não são permeáveis à membrana celular e atuam como potentes agentes hidrofílicos, ocasionando uma tumefação e ruptura de fibras do cristalino, e, assim, o surgimento da catarata (Figura 6) (POPPL; ELIZEIRE, 2015).

Figura 6: Catarata canina com aspecto linha de sutura em Y



Fonte: POPPL; ELIZEIRE, 2015.

O controle glicêmico adequado reduz a formação da catarata, que uma vez iniciado é um processo irreversível e rápido, levando à cegueira. Muitos animais se adaptam bem à cegueira mantendo sua rotina normalmente e em geral, se conduzem corretamente. Como tratamento pode-se realizar a remoção dos cristalinos anormais com uma taxa de 75% a 80% de recuperação da visão, porém fatores como um controle rigoroso da glicemia e presença de doenças da retina e uveíte induzida pelo cristalino interferem no sucesso da cirurgia. Os

corticoesteróides tópicos provocam reabsorção sistêmica, possivelmente antagonizando a ação da insulina; como alternativa utiliza-se o antiinflamatório não esteróide, apesar da menor potência. Há trabalhos experimentais com inibidores da aldose redutase, o sorbinil, que teria ação inibitória na produção do sorbitol, prevenindo a formação da catarata (NELSON, 2015).

Há poucos estudos na literatura que demonstrem os fatores associados ao surgimento de catarata em seres humanos diabéticos do tipo I. No entanto, estudos epidemiológicos já mostraram existir alguns fatores contribuindo para o surgimento de catarata em pacientes diabéticos em geral, dentre os quais pode-se destacar o diabetes tipo I; o tempo de duração da doença, a idade avançada no momento do diagnóstico, a retinopatia avançada, o uso de diuréticos e o controle metabólico inadequado, sendo a presença e a gravidade da retinopatia diabética os principais fatores de risco para o desenvolvimento da catarata nos seres humanos portadores de DM I (KATO *et al.*, 2001):

A relação entre o diabetes tipo II e o surgimento de catarata pode ser mais difícil de se elucidar uma vez que estes pacientes podem apresentar opacidade cristaliniana relacionada à idade além do fato de que o passado glicêmico e a duração da doença geralmente podem não ser bem documentados. Ao contrário, pacientes com diabetes tipo I geralmente apresentam o tempo de duração da doença e o controle metabólico bem determinados (KATO *et al.*, 2001).

3 Diagnóstico

O diagnóstico do DM nos cães é relativamente fácil porém o clínico deve prestar muita atenção para que não seja confundida com outras patologias já que pode haver semelhança entre os sinais clínicos. Deve ser realizada uma anamnese adequada associada a um exame físico minucioso em todos os animais com suspeita de DM devido à sua alta prevalência de complicações concorrentes (MAIOCHI *et al.*, 2015).

A avaliação laboratorial mínima em casos de suspeita de *Diabetes Mellitus* deve incluir glicemia em jejum, hematologia e bioquímica sanguínea, urinálise com cultura bacteriana e lipase sérica. Os animais que apresentam vômito, diarreia, anorexia e desidratação devem ser avaliados quanto à pancreatite, bem como em relação ao equilíbrio eletrolítico e ácido-básico (BELTRAME, 2011).

O diagnóstico da DM requer a presença de sintomas característicos associados a uma hiperglicemia de surgimento agudo e de glicosúria. Alguns animais podem apresentar hiperglicemia em situações estressantes, porém, não apresentam glicosúria (SANTORO, 2009).

O diagnóstico laboratorial do *Diabetes Mellitus* no ser humano pode ser realizado por meio de glicemia de jejum, glicemia duas horas após teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1c). Não existem outros testes laboratoriais validados e recomendados para essa finalidade. A sintomatologia de poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso direciona o médico para que possa realizar exames complementares que possam diagnosticar a enfermidade. A frutossamina pode ser utilizada como parâmetro auxiliar para o controle glicêmico de portadores de DM em situações nas quais a aplicabilidade da HbA1c é limitada, como hemoglobinopatias, hemólise, hemoglobina carbamilada e anemia, sendo um parâmetro alternativo à automonitoração da glicemia capilar para estimar o controle glicêmico a curto prazo (YOUSSEF *et al.*, 2008; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2009).

3.1 Glicemia

Para o diagnóstico correto do DM nos cães deve haver a presença dos sinais clínicos adequados associados à verificação de hiperglicemia persistente após jejum de 8 horas e glicosúria. É importante que haja a determinação de ambas, hiperglicemia e glicosúria, pois a hiperglicemia diferencia o DM da glicosúria renal primária e a glicosúria diferencia o DM de outras causas de hiperglicemia, apesar de que, tipicamente, os pacientes não complicados apresentam glicemias em jejum entre 250mg/dL-450mg/dL. Uma hiperglicemia moderada pode ocorrer após duas horas após a alimentação em alguns cães que tenham consumido rações pastosas, cães estressados, em casos de resistência periférica à insulina e nas fases iniciais da DM, porém, a terapia com insulina não é indicada nesses casos devido à ausência de sinais clínicos associados à DM (FELDMAN; NELSON, 2004).

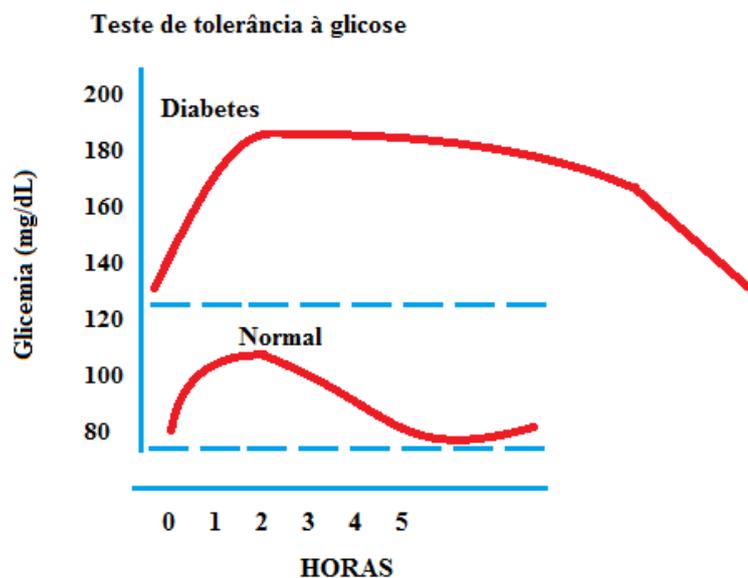
No homem, são três os critérios aceitos para se dar o diagnóstico do DM a partir da utilização da glicemia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016). O primeiro critério está relacionado com apresentação de sintomas como poliúria, polidipsia e perda ponderal de peso acrescidos de glicemia casual ≥ 200 mg/dL, sendo que a glicemia casual aquela realizada a qualquer hora do dia, independentemente do horário das refeições. O segundo critério é a glicemia após jejum de oito à doze horas maior que 126 mg/dL, sendo que em casos de pequenas elevações da glicemia, o diagnóstico é confirmado pela repetição do teste em outro dia. O terceiro critério é a glicemia de duas horas pós-sobrecarga de 75 de glicose ≥ 200 mg/dL (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

3.1.1 Teste de tolerância a glicose

Em animais com suspeita de *Diabetes Mellitus*, mas não foram confirmados pela glicemia em jejum, podem ser submetidos ao teste de tolerância à glicose. Em animais não diabéticos, após a sobrecarga de glicose, a glicemia atinge valores normais poucos minutos após a infusão de glicose (IRVINE *et al.*, 2002).

O valor máximo de glicose para cães não diabéticos é de 140 mg/dL uma hora após a ingestão e deve voltar ao nível normal de 65mg/dL a 110 mg/dL em duas a três horas após a ingestão. O teste oral de tolerância à glicose pode ser simplificado coletando uma única amostra de sangue para a determinação de glicose duas horas após ingestão oral de glicose, também conhecida por glicose pós-prandial de duas horas (HOENING, 2002; KANEKO, 2008). Em um animal sadio, não diabético, a ausência de glicosúria indica uma elevação limitada de glicose no sangue, sem ultrapassar o limiar renal. O animal com aumento à tolerância da glicose é aquele que tem aumento limitado e uma rápida redução da glicose no sangue, ou seja, pode tolerar a glicose extra. O animal com tolerância diminuída tem aumento excessivo e regresso lento da glicose ao seu nível basal, não podendo tolerar a glicose extra. Este é o tipo de curva típica de um animal diabético (KANEKO *et al.*, 2008).

Figura 7: Representação esquemática: teste de tolerância à glicose.



Fonte: Arquivo pessoal.

O teste de tolerância à glicose oral, na medicina humana é utilizado como teste padrão para diagnosticar ou rastrear a *Diabetes Mellitus* tipo II na síndrome dos ovários policísticos

(SOP), já que as mulheres com esta síndrome apresentam risco elevado para intolerância à glicose e diabetes mellitus do tipo II (LEGRO *et al.*, 1999; MORAN *et al.*, 2010).

3.1.2 Frutosamina

A frutosamina é uma das principais ferramentas de controle a longo prazo da glicemia em animais diabéticos. É uma proteína glicolisada resultante de uma reação não enzimática e irreversível entre a glicose e proteínas séricas. No cão, uma determinação única de frutosamina demonstra a média da concentração de glicose sanguínea entre uma a duas semanas anteriores a determinação porque as proteínas totais e a albumina possuem meia vida de duas a três semanas, respectivamente, logo, a frutosamina está elevada em todos os casos de *Diabetes Mellitus* sob controle glicêmico inadequado (BELTRAME, 2011).

A concentração sérica de frutosamina não sofre alterações por hiperglicemia agudas, como em casos de excitação ou estresse. Os níveis elevados dessa enzima indicam hiperglicemia crônica nos últimos sete a nove dias. É considerado um teste fácil, econômico e prático para o controle da glicemia nos diabéticos. O teste de frutosamina permite que seja diferenciada a hiperglicemia por estresse da hiperglicemia diabética (REUSCH, 2012).

A concentração de frutosamina sérica diminui quando se melhora o controle glicêmico, sendo então, considerada o teste padrão ouro para a avaliação em animais diabéticos. A frutosamina, além de diagnosticar, auxilia na avaliação e controle metabólico do DM em cães, gatos e no homem, observando-se a adequação da insulino terapia (REUSCH, 1993).

Segundo Beltrame *et al* (2014), nos cães e no ser humano, a determinação da concentração de frutosamina sérica a cada três ou seis meses, pode ser útil para avaliar o controle glicêmico, para verificar o efeito do estresse, esclarecer discrepâncias entre histórico, exame físico e glicemia para avaliar as alterações na insulino terapia, e após seu estudo, o valor médio obtido para a frutosamina foi de 273,51-382,29 μmolL^{-1} e pode ser utilizado como valor de referência para cães adultos. No ser humano, os valores de referência variam entre 205 a 285 $\mu\text{mol/L}$ para indivíduos não diabéticos (FEITOSA; ANDRADE, 2014). A concentração de frutosamina sérica não sofre interferência de aumentos agudos na glicemia, como ocorre com a hiperglicemia por estresse, mas pode ser afetada por hipoalbuminemia concomitante, hipertrigliceridemia, hipertireoidismo, hipotireoidismo (NELSON, 2015).

3.1.3 Hemoglobina glicada

A hemoglobina glicada (HbA) é formada por uma ligação irreversível e uma reação não enzimática entre a glicose e a hemoglobina nas hemácias. Uma vez que os eritrócitos são permeáveis à glicose, a hemoglobina é exposta aos mesmos níveis de glicose presentes no plasma. A taxa de glicosilação está diretamente relacionada à concentração plasmática de glicose e ao tempo de vida dos eritrócitos circulantes (MARCA; LOSTE, 2001).

A HbA reflete os níveis médios da glicose sanguínea dos dois meses anteriores a coleta da amostra, porque a hemácia do cão tem meia vida aproximada de 120 dias. O controle glicêmico do cão deve ser realizado determinando-se a hemoglobina glicada a cada dois meses. Nos animais com anemia ou policitemia, a dosagem da hemoglobina glicada não é indicada, porque está diretamente relacionada à quantidade de hemácias. Após estudos realizados em 100 cães, machos e fêmeas, sadios, com níveis glicêmicos constantemente normais, onde os critérios de inclusão foram, idade de dois a oito anos, clinicamente saudáveis e níveis de glicose sanguínea persistente de até 110 mg/dL, o valor médio da hemoglobina glicada foi de $5,35 \mu\text{molL}^{-1} - 7,05 \mu\text{molL}^{-1}$ (MARCA *et al.*, 2000; KANEKO, 2008).

Em ambas as espécies, canina e humana, quando os valores de hemoglobina glicada encontrados em um paciente diabético estão acima do limite superior de referência está indicada a revisão do esquema terapêutico em vigor. Os métodos utilizados para determinação de hemoglobina glicada em humanos são bem descritos, usando anticorpo monoclonal para quatro grupos aminoterminais ligados à hemoglobina. Este método também pode ser aplicado para determinar a hemoglobina glicada em cães, por que a estrutura da hemoglobina do cão é muito similar a estrutura da hemoglobina de humanos (BRIMHAELL *et al.*, 1997).

Em 2009 foi proposta a utilização de hemoglobina glicada (HbA1c) como critério de diagnóstico para o DM no ser humano. As recomendações atuais são as seguintes: caso a HbA1c seja $\geq 6,5\%$, o indivíduo é considerado diabético, necessitando, porém, a confirmação em outra coleta, que é dispensável em caso de sintomas ou glicemia ≥ 200 mg. Entretanto, existem alguns problemas para a aplicação desse parâmetro como critério diagnóstico do DM, mesmo com a exclusão de imperfeições na padronização: hemoglobinopatias, anemias hemolítica e ferropriva. Outro ponto a considerar é a discordância entre os resultados da glicemia e da HbA1c quando, mesmo após a repetição deles, somente um permanecer anormal. Nesse caso, o indivíduo deve ser considerado diabético (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

3.1.4 Hematologia e bioquímica sanguínea

Em cães não diabéticos, é comum observar um hemograma sem alterações. Em alguns casos de desidratação pode haver uma leve policitemia. Nos cães com DM não complicado, o perfil bioquímico seria considerado normal, exceto pela hiperglicemia. O DM descontrolado é acompanhado de aumento nas concentrações de triglicerídeos, colesterol, e ácidos graxos livres devido à deficiência de insulina e a redução da atividade da lipase lipoproteica. Hiperamilasemia e hiperlipasemia também podem estar presentes quando há pancreatite aguda intercorrente (KANEKO *et al.*, 2008; DAVISON 2012).

Figura 8 – Principais alterações na bioquímica sérica e exame de urina em cães diabéticos.

PARÂMETRO	RESULTADO EM DIABÉTICOS
Albumina	↓, N ou ↑
Alanina Aminotransferase	N ou ↑
Fosfatase Alcalina	N, ↑, ou ↑↑
Lipase Pancreática específica	N ou ↑
Tripsinogênio	↓, N ou ↑
Creatinina e Uréia	N ou ↑
Triglicerídeos e Colesterol	N, ↑, ou ↑↑
Glicose	↑, ↑↑ ou ↑↑↑
Frutosamina	N, ↑, ↑↑ ou ↑↑↑
Beta Hidroxibutirato	N, ↑ ou ↑↑
Potássio	↓, N ou ↑
Densidade Urinária	↓*, N ou ↑
Glicosúria	↑, ↑↑ ou ↑↑↑
Cetonúria	N, ↑ ou ↑↑
Proteína: Creatinina Urinária	N ou ↑

Legenda: ↓: reduzido / N: normal / ↑: elevado

*Quando associados a doenças que provoquem diluição da urina. Por exemplo: doença renal crônica e hiperadrenocorticismos.

Fonte: Adaptado de: POPPL *et al.*, 2018.

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

hiperadrenocorticismo concomitante. A uréia e a creatinina sérica estão normalmente dentro do intervalo de referência na diabetes não complicada (NELSON, 2004; NELSON, 2015).

De acordo com o estudo feito por Shehri (2017), as alterações bioquímicas encontradas em seres humanos portadores de diabetes tipo II foram aumento da fosfatase alcalina, ureia, creatinina, colesterol total, triglicerídeos, lipoproteínas de baixa densidade e diminuição das lipoproteínas de alta densidade. Já na hematologia, foi vista redução dos valores de hemoglobina, hemácias, volume corpuscular médio e concentração de hemoglobina corpuscular média. Os leucócitos estavam ligeiramente aumentados, ao passo que neutrófilos, linfócitos e plaquetas não sofreram alterações significativas.

3.1.5 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 (NELSON, 2004; FARIA, 2007;). Caso haja grandes quantidades de cetonas detectadas no exame químico da urina, especialmente em um animal com sintomatologia sistêmica como vômitos, letargia, diarreia ou desidratação, deve-se realizar o diagnóstico de cetoacidose diabética e estabelecer terapia apropriada. Entretanto, a presença de corpos cetônicos na urina é diagnóstico de cetose, mas não de diabetes. A cetonúria pode ocorrer em indivíduos saudáveis em jejum, enquanto a lipúria ocorre em doenças degenerativas dos túbulos, como ocorre no DM canino. De uma forma geral, quanto maior a concentração de cetonas, menor a insulinemia em pacientes com diagnóstico recente (DUROCHER *et al.*, 2008).

A densidade da urina de cães diabéticos é comumente maior que 1,025 a 1,035. Pacientes com diabetes e densidade inferior a 1,020 são suspeitos de portarem alguma patologia que cause a síndrome poliúria e polidipsia, frequentemente um hiperadrenocorticismo. Proteinúria, frequentemente é resultado de infecções no trato urinário ou glomerulopatias hipertensiva, porém, frequentemente coexistem hipertensão e elevação da relação proteína:creatinina e albumina:creatinina na urina de cães diabéticos (FELDMAN; NELSON, 2004).

No ser humano, apesar de não ser tão precisa quanto a dosagem da glicose sanguínea, a urinálise pode ser usada como uma ferramenta de triagem em pacientes que possuem *Diabetes Mellitus*. Mesmo em indivíduos que não estejam em cetoacidose, os altos níveis de glicose podem ser indicativos de que a doença está mal controlada. A urinálise também pode

ser utilizada para detectar glicose na urina de pacientes não diagnosticados, que deverão então, ser encaminhados para realização de outros testes, onde, possivelmente, serão diagnosticados com a doença. Nos diabéticos, o exame deve ser realizado anualmente (MARSDEN; PICKERING, 2015).

A realização do teste anualmente auxilia na detecção de corpos cetônicos, glicose e proteínas na urina apesar do nível de glicose na urina não ser tão preciso quanto os níveis de açúcar no sangue, porém, a detecção rápida de corpos cetônicos urinários permite um diagnóstico precoce da cetoacidose diabética, assim como a presença de proteína urinária pode indicar problemas renais, e pode ser usada para rastrear a nefropatia diabética (NGUGI *et al.*, 2012).

3.1.6 Testes hormonais

Alguns testes podem ser interessantes em cães portadores de DM. A determinação da insulina sérica basal, por exemplo, permite avaliar se o paciente é um típico canino diabético (hipoinsulinêmico) ou se estamos diante de um paciente em um estado de resistência insulínica (normo ou hiperinsulinêmico). A mensuração da existência de capacidade residual da secreção de insulina em animais em tratamento com insulina exógena, pode ser feito por meio de teste de estimulação por glucagon, avaliando a secreção de peptídeo C na circulação (FALL *et al.*, 2008).

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 (NELSON, 2004).

Para o diagnóstico do diabetes gestacional nas mulheres, que se assemelha ao DM transitório nas cadelas, estas devem ser submetidas ao teste de tolerância oral à glicose e à glicemia em jejum (ABIB *et al.*, 2014).

Da mesma forma, um teste de supressão com baixas doses de dexametasona pode ser indicado de acordo com o perfil de resultados da bioquímica clínica e anamnese do paciente. Testes de função tireoidiana (T4 total, T4 livre bifásico, T4 livre por diálise, TSHc) devem aguardar um controle do estado diabético antes de serem solicitados, uma vez que diabetes é uma causa comum da síndrome do eutireoideo doente (FELDMAN; NELSON, 2004).

4 Tratamento

O objetivo principal do tratamento, seja no homem ou no cão, é a eliminação dos sinais secundários à hiperglicemia e glicosúria (GROU, 2008). Na tentativa de conseguir um bom controle metabólico junto dos portadores de diabetes, o tratamento substitutivo com insulina exógena constitui-se na principal opção terapêutica e eficiente frente à deficiência parcial e/ou total da secreção de insulina pelo pâncreas (SOUZA; ZANETTI, 2000).

O uso da insulina é imprescindível no tratamento do DM I no homem e deve ser instituído assim que o diagnóstico for realizado. O clássico estudo prospectivo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) demonstrou que o tratamento intensivo do DM I, com três ou mais doses de insulina diária de ações diferentes ou sistema de infusão contínua de insulina, é eficaz em reduzir as complicações crônicas do DM. O tratamento pode ser realizado com a aplicação de várias doses de insulina com diferentes tipos de ação, com seringa, caneta ou até mesmo com um sistema de infusão contínua (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

Quando o paciente recebe o diagnóstico do *Diabetes Mellitus* tipo II, junto com as medidas que orientam modificações adequadas no seu estilo de vida (educação em saúde, alimentação e atividade física), o médico costuma prescrever um agente antidiabético oral, que são substâncias que quando ingeridas tem a finalidade de baixar a glicemia e mantê-la normal (jejum < 100mg/dL e pós prandial < 140mg/dL) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

De modo geral, nos pacientes com DM II, o uso da insulina é menos frequente do que deveria e o seu início tende a ser tardio, e, se necessário, o seu uso deve ocorrer pelo menos cinco anos após o diagnóstico para configurar que não há dependência como no DM I (SKYLER *et al.*, 2009; MARASCHIN, 2010).

Nem sempre a manutenção persistente da glicemia em níveis que se aproximem do fisiológico é obtida através do uso de um único agente terapêutico, sendo então indicada, assim, a adição de uma segunda ou terceira substância antidiabética, ou a introdução de insulino-terapia para que se alcance os melhores níveis glicêmicos. No início do DM II, é possível obter bom controle glicêmico através de mudanças no estilo de vida do paciente, porém, devido a perda gradual da capacidade secretória das células β pancreáticas, que geralmente ocorre com a evolução da doença, faz-se necessária a introdução de fármacos antidiabéticos orais ou insulinização exógena. Quando a combinação de fármacos orais não

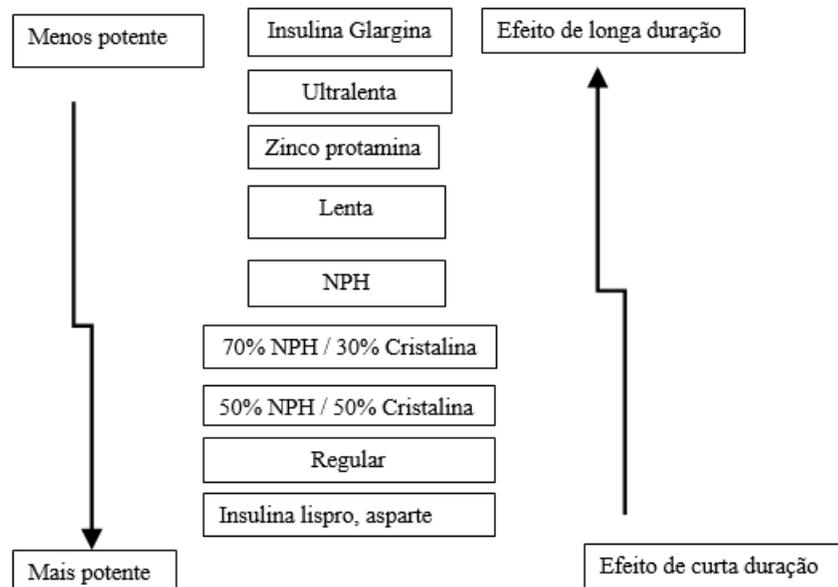
for eficaz em alcançar as metas individuais, deve-se iniciar o tratamento com a insulina (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

Redução de flutuações da concentração de glicose sanguínea e manutenção da glicemia quase normal ajudam a diminuir os sinais e evitar as complicações associadas ao diabetes mal controlado. São essenciais à administração adequada de insulina associada à dieta, exercícios físicos e/ou o controle de doenças concomitantes. Apesar do objetivo terapêutico ser o controle glicêmico, deve-se evitar ao máximo quadros de hipoglicemia devido a doses elevadas de insulina. Tais quadros podem ser evitados através do monitoramento glicêmico domiciliar através de glicosímetros. (GROU, 2008).

4.1.1 Terapia Insulínica

A terapia insulínica é feita a partir de insulinas disponíveis para o manejo a longo prazo do paciente (Figura 8). As insulinas comerciais são classificadas de acordo com sua rapidez, duração e intensidade de ação após aplicação subcutânea: insulina de ação curta (cristalina regular), insulina de ação intermediária (NPH, lenta) e insulina de ação prolongada (ultralenta, PZI). As insulinas de ação intermediária constituem a primeira escolha para o controle glicêmico de cães. A duração do seu efeito é frequentemente de 12 a 18 horas. Inicia-se com uma dose de 0,5 U/Kg, administrada em uma injeção matinal e caso necessário pode-se aumentar para duas vezes ao dia (NELSON, 2015).

Figura 9 – Representação esquemática do efeito e duração dos diversos tipos de insulina existentes no mercado.



Fonte: Adaptado de: FELDMAN; NELSON, 2004.

O ideal é administrar a insulina em cada refeição para imitar a liberação fisiológica. Caso o animal não se alimente é necessária uma redução (normalmente na metade) ou até retirada total da dose e pesquisar a causa da anorexia (GRECO, 1994).

Eventualmente, podem-se utilizar misturas de insulinas de longa e de curta ação, quando preparações mais convencionais de insulina falham em estabelecer o controle da glicemia (NELSON, 2004), como por exemplo, a mistura de insulinas na proporção 70% de Neutral Protamine Hagedorn (NPH), que possui ação intermediária e 30% de insulina rápida (SOUZA; ZANETTI, 2000).

A insulina de atuação lenta disponível no mercado veterinário é de origem suína, possuindo a mesma sequência de aminoácidos que a insulina canina, tornando-a não imunogênica em uso crônico. A insulina humana, difere em um aminoácido da dos cães, logo, ela raramente se torna imunogênica, diferentemente da do bovino, que difere da canina por dois aminoácidos, logo estimula a formação de anticorpos anti-insulina em 40% a 65% dos cães diabéticos, não sendo recomendado o seu uso nesta espécie (HORN; MITTEN, 2000; POPPL *et al.*, 2006).

No tratamento do DM I no homem, a farmacoterapia resume-se à insulina. Ambos os análogos de insulina de ação rápida e prolongada, melhoram o controle glicêmico em pacientes diabéticos tipo I. Essa melhora envolve o controle dos níveis de Hemoglobina A1C, reduzindo as variações de glicose e diminuindo a hipoglicemia, principalmente durante a noite. Os clínicos devem prescrever regimes de insulina que mimetizem efeitos fisiológicos nestes pacientes (BOLLI, 2006).

Para obter-se um controle metabólico adequado, os diabéticos tipo II geralmente necessitam de alta dose de insulina, porém, a obesidade é um dos principais determinantes da resistência à mesma. O risco de ganho de peso adicional em pacientes que geralmente já estão acima do peso pode ser considerado um fator limitante para o início do tratamento monoterápico com a insulina no DM II (ALVARSSON, 2003; HELLER, 2004).

Nesses pacientes com DM II, a farmacoterapia começa com as associações de drogas orais como secretagogo (sulfoniluréia e/ou glinida) mais potencializador insulínico (metformina e/ou glitazona) mais inibidor da α -glicosidase (acarbose ou miglitol); passa pela combinação de agentes orais com insulina; e, à medida que o déficit de secreção insulínica vai piorando, chega à insulino terapia intensificada, como a utilizada no DM I. A administração de insulina num esquema de tratamento intensivo deve procurar imitar ao máximo a fisiologia normal de secreção da insulina (MALERBI *et al.*, 2006).

4.1.2 Terapia dietética

A dieta terapêutica possui um importante papel no tratamento do DM, sendo a correção da obesidade, quando presente, e a adição de uma maior quantidade de fibras na dieta, os dois principais passos para o controle da glicemia. Dietas ricas em fibras além de controlar a glicemia, reduzem ainda o colesterol plasmático, glicerol livre, frutossamina sérica e hemoglobina glicosilada. Dietas ricas em gordura resultam em resistência insulínica, estimula a produção de glicose hepática e suprime a função das células β pancreáticas, desta feita, é aconselhável alimentar tanto os animais quanto os seres humanos diabéticos com dietas com baixo teor de gordura (FELDMAN; NELSON, 2015; POPPL, 2012.).

A maioria das grandes empresas de alimentos para animais de estimação oferece dietas formuladas para cães diabéticos, as quais contêm uma mistura de fontes de fibras solúveis e insolúveis que diminuem a absorção de glicose pelo intestino e ajudam a minimizar a hiperglicemia pós-prandial. Muitas dietas concebidas para a perda de peso contêm níveis mais elevados de fibras insolúveis do que dietas diabéticas e menor teor de gordura para diminuir a densidade calórica dos alimentos. Essas dietas podem ser fornecidas a cães diabéticos obesos para promover a perda de peso (NELSON, 2015).

4.1.3 Exercícios físicos

Quanto aos exercícios físicos, além do controle de peso, este possui um efeito redutor de glicose, principalmente através da mobilização de insulina a partir do local de injeção pelo aumento do fluxo sanguíneo e linfático. A rotina de exercícios deve ocorrer de preferência nos mesmos horários e de forma constante (NELSON, 2015). Porém, recomenda-se a prática de exercícios apenas para pacientes em insulino terapia bem controlados, uma vez que atividade física promove picos de secreção de hormônios diabetogênicos (epinefrina, glucagon, GH e cortisol) e, na ausência de insulina, a atividade física pode provocar hiperglicemia (POPPL; ELIZEIRE, 2015).

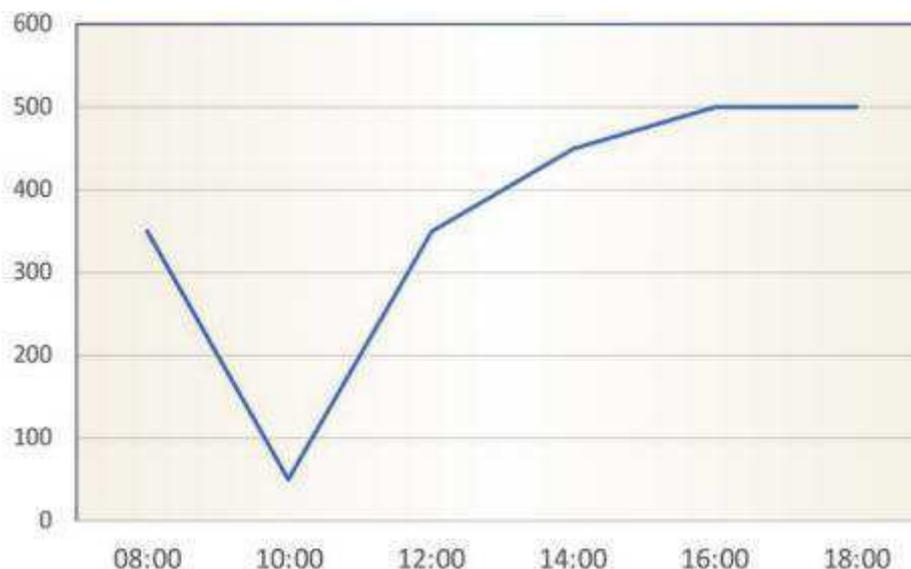
4.2 Principais complicações da terapia insulínica

4.2.1 Hipoglicemia

Uma abordagem muito agressiva na dosagem de insulina pode provocar hipoglicemia, uma complicação grave e potencialmente mortal. As vantagens de manter um controle estreito da glicose sanguínea devem ser pesadas frente ao risco de induzir uma crise de hipoglicemia. Nervosismo, ansiedade, vocalização, tremores musculares, ataxia e midríase devem ser identificadas como sinais possíveis desta. Na evolução do choque hipoglicêmico, o animal pode se apresentar em decúbito, comatoso ou convulsionando, e se for prolongada resultará em morte por depressão dos centros respiratórios (GRECO, 1994; NELSON, 2015).

Conseqüentemente à hipoglicemia, ocorre o efeito Somogyi (Figura 9), que é caracterizado por um quadro de hiperglicemia pós-hipoglicêmica, geralmente sendo induzido por uma sobredose de insulina, sendo considerado uma causa de diabetes mal controlada. É caracterizado por hipoglicemia seguida de hiperglicemia, que ocorre devido à liberação de hormônios contrarregulatórios hiperglicemiantes, como o glucagon, cortisol e epinefrina (BRIJESH, 2015). É interessante que o proprietário de um paciente diabético tenha em casa um glicosímetro portátil para realizar mensurações de glicemia antes da aplicação de insulina, quando suspeitar de episódios hipoglicêmicos, ou até mesmo realizar curvas glicêmicas seriadas em casa (POPPL; ELIZEIRE, 2015)

Figura 10 – Superdose de insulina e contra-regulação – Efeito Somogyi.



Fonte: POPPL et al., 2018.

Para a correção da hipoglicemia, na ausência de acesso venoso administra-se glicose (xarope de panqueca, mel) por via oral. Na clínica, realiza-se bolus intravenosos de dextrose 50% lentamente, seguida por infusão contínua da mesma solução. Sempre que ocorra a hipoglicemia a dose de insulina deve ser diminuída em 25 a 50% por 2 a 3 dias e então deve-se realizar a curva glicêmica de concentrações sanguíneas seriadas (NELSON, 2015)

4.2.2 Persistência ou recorrência dos sinais clínicos

Considera-se a persistência ou a recorrência dos sintomas de DM, como poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso, a complicação mais comum do tratamento com insulina, normalmente resultante de problemas na técnica de administração do proprietário ou inerentes ao tipo de insulina (curta duração do efeito), dose insuficiente, espécie da qual provém a insulina e frequência de administração. Ainda, relaciona-se com a efetividade do hormônio que está sofrendo antagonismo em virtude de inflamações, infecções, neoplasias ou desordens hormonais intercorrentes (HESS, 2010; DAVISON, 2012).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O *Diabetes Mellitus* é uma doença cujos índices de ocorrência estão aumentando na Medicina Veterinária e se compararmos ao que tange à doença na Medicina Humana, torna-se evidente que as pesquisas relacionadas ao diagnóstico, tratamento e complicações da doença estão mais avançadas nos seres humanos do que nos animais. Parte disso pode ser explicada devido ao fato de que a expectativa de vida dos seres humanos é amplamente maior do que nos cães, conseqüentemente, a exposição aos efeitos deletérios da hiperglicemia seja menor nestes.

Como forma de prevenção, cabe ao Médico Veterinário recomendar que o tutor realize junto ao seu animal exercícios físicos, a implementação de enriquecimento ambiental, e, também, informar sobre a existência de dietas específicas para cães e gatos, que, em quantidades adequadas, irão prevenir o surgimento da obesidade, fator este, de risco para o surgimento da *Diabetes Mellitus*.

A medida que os adventos tecnológicos aumentam na Medicina Veterinária, associados à uma maior preocupação dos tutores para com os seus animais, a tendência é que a expectativa de vida dos cães se torne cada vez mais elevada, demandando assim, novas pesquisas acerca do DM, para que se possa fornecer uma melhor qualidade e expectativa de vida para os animais diabéticos.

REFERÊNCIAS

ABIB *et al.* **Diabetes na gestação.** Brazilian journal of health and biomedical sciences, 2014, vol 13,N.3-Obstetrícia-Parte 1. Disponível em: <http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=494>. Acesso em: 02 maio 2019.

ALVARSSON, M. *et al.* **Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients.** *Diabetes Care* 26:2231–2237, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12882841>>. Acesso em: 16 jun 2019.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Diagnosis and classification of diabetes mellitus.** *Diabetes care.* Jan, 2004. Disponível em: <https://care.diabetesjournals.org/content/27/suppl_1/s5>. Acesso em: 04 jul 2019.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.** *Diabetes Care* Jan 2010, 33 (Supplement 1) S62-S69; DOI: 10.2337/dc10-S062. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/33/Supplement_1/S62.full.pdf>. Acesso em: 02 maio 2019.

BELTRAME *et al.* **Valores de referência da hemoglobina glicada e frutossamina em cães.** *Semina: Ciências Agrárias* 2014,35 (Julho-Agosto). Acesso em: 04 jan 2019. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/html/4457/445744142017>>.

BELTRAME, O, C. **Padronização da metodologia para determinação das concentrações sanguíneas de hemoglobina glicada e frutossamina em cães saudáveis, diabéticos e sob insulino terapia**. 2011. 63 p. Dissertação de mestrado (Mestrado em Medicina Veterinária)-Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011. Disponível em: <<https://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/26165>>. Acesso em: 04 jan. 2019.

BENTO *et al.* **Malformações congênitas do pâncreas: um caso clínico.** *Revista da associação médica brasileira*, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v59n1/v59n1a09.pdf>>. Acesso em: 02 maio 2019.

BLOOM, C. A; RAND, J. **Feline diabetes mellitus: clinical use of long-acting glargine and detemir.** *Journal of Feline Medicine and Surgery*, London, v. 16, n.3, p. 205-213, Mar. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24563492>>. Acesso em: 16 jun 2019.

BOLLI, B, G. **Insulin treatment in type 1 diabetes.** *Endocrine Practice*: January 2006, Vol. 12. p. 105-109. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16627392>>. Acesso em: 09 jun 2019.

BRIJESH, M. **Somogyi effect in a patient of type 2 diabetes mellitus.** *Journal of diabetes and metabolismo*, 2015. Disponível em: <<https://www.omicsonline.org/open-access/somogyi-effect-in-a-patient-of-type-diabetes-mellitus-2155-6156.1000493.pdf>>. Acesso em: 02 jun 2019.

BRIMHAELL, B., DUERST, M. & JONES, R. T. 1997. **The amino acid sequence of dog (canis familiaris) haemoglobin.** *Journal of Molecular Evolution* 9, 231-235. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/864726>>. Acesso em: 17 jun 2019.

CHASTAIN, C.B. Intensive care of dogs and cats with diabetic ketoacidosis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v.170, n.10, p.972-978, 1981.

CORNELL, K ; FISCHER, J. Surgery of the exocrine pancreas. *In*: SLATTER, D. **Textbook of animal surgery**. 3 ed. Philadelphia: Saunders, 2003. v.1, p. 752-762.

DAVISON L, J. Canine diabetes mellitus. *In*: MOONEY, C.T.; PETERSON, M. E. **BSAVA manual of canine and feline endocrinology**. 4ª ed. Gloucester: British small animal veterinary medical association, 2012. p. 116-132.

DREAMSTIME. **Ilustração stock diabetes mellitus**. 2019. Disponível em: <<https://pt.dreamstime.com/ilustra%C3%A7%C3%A3o-stock-diabetes-mellitus-image53461273>>. Acesso em: 15 jun 2019.

DUARTE, R. *et al.* **Accuracy of serum α -hydroxybutyrate managements for the diagnosis of diabetic ketoacidosis in 116 dogs**. Journal of veterinary internal medicine, Philadelphia v.166, p.411-417, 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12141302>>. Acesso em: 16 jun. 2019

DUROCHER *et al.* **Acid-base and hormonal abnormalities in dogs with naturally occurring diabetes mellitus**. Journal of the american veterinary medical association. V.232, n.9, p. 1310-1320, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18447775>>. Acesso em: 18 jun 2019.

ENGELKING, R. L. **Metabolic and endocrine physiology**. 3ª ed. 2012.p. 80-81.

FALL *et al.* **Glucagon stimulation test for estimating endogenous insulin secretion in dogs**. The veterinary record, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757903>>. Acesso em: 18 jun 2019.

FARIA P. F. **Diabetes mellitus em cães**. Acta Vet Bras. 2007; 1:8-22. Disponível em:<<https://periodicos.ufersa.edu.br/index.php/acta/article/view/258/98>>. Acesso em: 2 dez 2017.

FEITOSA, R.C.A, ANDRADE, S.F. **Avaliação da frutossamina como parâmetro de controle glicêmico na gestante diabética**. Arquivo brasileiro de endocrinologia e metabologia, 2014. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v58n7/0004-2730-abem-58-7-0724.pdf>>. Acesso em: 02 maio 2019.

FELDMAN, E.C; NELSON R.W. **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction**. 3rd edn. Missouri: Saunders, 2004, 1089p.

FLEEMAN; RAND. Management of canine diabetes. **The veterinary clinics of north américa small animal practice**. V.31.n.5, 2001.

FOSS-FREITAS, M.C.; FOSS, M.C. **Cetoacidose diabética e estado hiperglicêmico hiperosmolar**. Simpósio: urgências e emergências endócrinas, metabólicas e nutricionais. Medicina, Ribeirão Preto, v.36, p.389-393, 2003. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/748>>. Acesso em: 17 jun 2019.

FREITAS, C. O. **Terapia da diabetes mellitus felina e remissão do estado diabético [...]**. Porto Alegre: [s. n.], 2016. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/148246>>. Acesso em: 22 fev. 2019.

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.

GRECO, D.S. **Diabetes mellitus**. In: BICHARD, S. J., SHERDING, R. G., Saunders Manual of small animal practice. 2ªed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994, p.274-287

GROU, I.M.L., **Diabetes mellitus em canídeos**.2008. 75p. Dissertação (Mestrado integrado em Medicina Veterinária) Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa – Lisboa. Disponível em: <<https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/900/4/Diabetes%20mellitus%20em%20Can%C3%A4deos.pdf>>. Acesso em: 18 jun 2019.

HABER, E. P *et al.* **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, 2001. Disponível <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v45n3/a03v45n3.pdf>> Acesso em 04 dez 2017.

HELLER S: **Weight gain during insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus**. *Diabetes Res Clin Pract* 65 (Suppl. 1):23–27, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15315867>>. Acesso em: 16 jun 2019.

HESS, R.S. **Insuline resistance in dogs**. Veterinary clinics small animal. v. 40, p. 309-316,2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20219491>>. Acesso em: 18 jun 2019.

HOENING, M. **Comparative aspects of diabetes mellitus in dog and cats**. Mollecular and Cellular Endocrinology, 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12431816>>. Acesso em: 17 jun 2019.

HORN B., MITTEN R. W. **Evaluation of an insulin zinc suspension for control of naturally occurring diabetes mellitus in dogs**. Australian veterinary journal. v. 78, 831-834, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11194469>>. Acesso em: 19 jun 2019.

HOSSAIN; KAWAR; NAHAS. **Obesity and Diabetes in the Developing World — A Growing Challenge**. N Engl J Med, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229948>>. Acesso em: 16 jun 2019.

IRVINE *et al.* **Determination of insulin sensitivity in the dog: an assessment of three methods**. The journal of nutrition, 2002. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jn/article/132/6/1706S/4687728>>. Acesso em: 02 jun 2009.

KANEKO, J. J. *et al.* **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5. Ed. Missouri: Academic press, 2008, 932p.

KANEKO, J. J., 2008. **Carbohydrate metabolism and its disease**. In: KANEKO J.J., HARVEY J. W. & BRUSS M. L. eds. Clinical Biochemistry of Domestic Animals. 6 th ed. San Diego: p. 62-70.

KATO, S. *et al.* **Glycemic control and lens transparency in patients with type 1 diabetes mellitus**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11239860>>. Acesso em: 17 jun 2019.

LEGRO RS *et al.* **Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women**. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(1):165-9. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9920077>>. Acesso em: 17 jun 2019.

MAIOCHI *et al.* **Diabetes mellitus em cães e gatos: revisão de Literatura**. Alm. Med. Vet. Zoo. 2015 out; 1(2): 1-8. Disponível em:

<<http://www.fio.edu.br/revistamv/arquivos/v3/DIABETES%20MELLITUS%20EM%20C%3%83ES%20E%20GATOS.pdf>> Acesso em: 2 dez. 2017.

MALERBI *et al.* **Posição de consenso da Sociedade Brasileira de Diabetes: insulino terapia intensiva e terapêutica com bombas de insulina.** Arquivo brasileiro de endocrinologia e metabologia, vol.50, 2006. Disponível em: <<http://www.repositorio.unifesp.br/handle/11600/2902>> . Acesso em: 09 jun 2019

MARASCHIN, F. J *et al.* Classificação do diabete melito. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo , v. 95, n. 2, p. 40-46, Aug. 2010 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010001200025>. Acesso em: 02 maio 2019.

MARCA *et al.* **Blood glycated hemoglobin evaluation in sick dogs.** Canadian Journal of Veterinary Research, Ottawa, v. 64,n. 2, p. 141-144, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10805256>>. Acesso em: 17 jun 2019.

MARCA, M.C, A. LOSTE. **Glycosylated haemoglobin in dogs: study of critical difference value.** Research in veterinary science, 2001. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/9d3c/9700a5a275505290334f5c4e5db1c1150066.pdf>>. Acesso em: 02 jun 2019.

MARCATO, J. **Pancreatite em cães .** 2010. 58 p. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária)- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/38781>>. Acesso em: 04 jan. 2019.

MARSDEN J, PICKERING D. **Urine testing for diabetic analysis.** *Community Eye Health.* 2015;28(92):77. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4944103/>>. Acesso em: 02 maio 2019.

MAZOLLI, M. **Diabetes mellitus felina: Resistência e remissão.** São Paulo: Centro Educacional Equalis, 2015. 38p. Monografia (Especialização) – Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica de Felinos, Centro Educacional Equalis, São Paulo, 2015. Disponível em: <https://www.equalis.com.br/arquivos_fck_editor/Diabetes_mellitus_felina_-_resistencia_e_remissao_-_pos_graduacao_veterinaria_equalis.pdf>. Acesso em 04 dez 2017.

MEDEIROS *et al.* **Prevalência dos fatores de risco para diabetes mellitus de servidores públicos.** Revista eletrônica de enfermagem. Jul 2012. Disponível em: <<https://www.fen.ufg.br/revista/v14/n3/pdf/v14n3a12.pdf>>. Acesso em: 02 maio 2019.

MEYER; COLES; RICH. **Medicina de laboratório veterinária: interpretação e diagnóstico.** São Paulo: Editora Roca, 1995. 320p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Diabetes Mellitus.** Cadernos de Atenção Básica [n.16. Série A]. Brasília (DF): Secretaria de Atenção à Saúde; 2006. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes_mellitus_cab16.pdf>. Acesso em: 17 jun 2019.

MORAN LJ *et al.* **Impaired glucose intolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis.** Hum Reprod Update. 2010;16(4):347-63. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159883>>. Acesso em: 17 jun 2019.

NELSON, R.W. **Distúrbios do pâncreas endócrino.** In: NELSON, R.W., COUTO, C.G. Medicina Interna de Pequenos Animais. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015 p. 582-603.

NELSON, R. W. Diabetes mellitus canina. *In*: MOONEY, T. C.; PETERSON, M. E. **BSAVA Manual de Endocrinologia Canina e Felina**. 2004. 3. ed. São Paulo: Roca, p. 137-55.

NUNES, A. F. P. **Aspectos fundamentais da medicina geriátrica do gato doméstico**. Trabalho de conclusão de curso. Universidade de Brasília, 2012. Disponível em: <http://bdm.unb.br/bitstream/10483/4130/1/2012_AndreaFernandesPerezNunes.pdf>. Acesso em: 16 jun 2019.

NGUGI *et al.* **Diagnosis of diabetes mellitus**. International journal of diabetes research, 2012. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/ccf2/f75f9fc35d49f9e4987555144c286c5ca0d7.pdf>>. Acesso em: 09 jun 2019.

OLIVEIRA, C. L. *et al.* **Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência**. Rev. Nutr. v. 17, n. 2, p. 237-245. Campinas, abr./jun. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-52732004000200010&script=sci_abstract&tlng=es>. Acesso em: 16 jun 2019.

PONTES *et al.* **A importância do teste de tolerância à glicose oral no diagnóstico da intolerância à glicose e diabetes mellitus do tipo 2 em mulheres com síndrome dos ovários policísticos**. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Botucatu (SP), Brasil, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v34n3/a07v34n3>>. Acesso em: 02 maio 2019.

POPPL AG, GONZÁLEZ FHD. **Aspectos epidemiológicos e clínicos-laboratoriais da Diabetes Mellitus em cães**. Acta. Scient. Vet. 2005; 33(1): 33-40. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/20026>>. Acesso em: 16 jun 2019

POPPL *et al.* **Avaliação clínico-laboratorial de uma preparação de insulina suína lenta no controle de cães diabéticos**. Acta scientiae veterinariae. v. 34, n. 2. p. 125-135, 2006. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/20307>>. Acesso em: 12 jun 2019.

POPPL, G, A. **Estudos clínicos sobre os fatores de risco e a resistência à insulina na diabetes mellitus em cães**. 2012. 215 p. Tese de doutorado (Doutorado em Medicina Veterinária)-Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/65672>>. Acesso em: 09 jan. 2019.

POPPL, G, A; M.B, ELIZEIRE. Diabetes Mellitus em Cães. *IN*: JERICÓ, MÁRCIA MARQUES. **Tratado de medicina interna de cães e gatos** / Márcia Marques Jericó, Márcia Mery Kogika, João Pedro de Andrade Neto. 1.ed. Rio de Janeiro : Roca, 2015. Cap. 19, p. 1747-1761.

POPPL *et al.* **Diabetes mellitus canina**. *In*: Diabetes mellitus canina e felina. Associação Brasileira de Endocrinologia Veterinária. p. 10-38. 2018. Disponível em: <https://vetsmart-parsefiles.s3.amazonaws.com/b7f467e6f8893ed68555d698415ef7dc_streaming_attachment.pdf>. Acesso em: 23 jun 2019.

RAND, J. S; MARSHALL, R. D. **Diabetes mellitus in cats**. Veterinary clinics of North America: small animal practice, Philadelphia, v. 35, n. 1, p. 211-224, Jan. 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15627634>>. Acesso em: 16 jun 2019.

REUSCH, E.C; ROBBEN; H.J; KOOISTRA, S.H. **Endocrine pancreas**. *In*: RIJNBERK, A; KOOISTRA, S.H. Clinical endocrinology of dogs and cats. 2ª ed. 2010. p.155-186.

REUSCH, C. E.; LIEHS, M. R.; HOYER, M.; VOCHEZER, R. **Fructosamine: a new parameter for diagnosis and metabolic control in diabetic dogs and cats.** *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 7, n. 3, p. 177-182, 1993. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8331612>>. Acesso em: 17 jun 2019.

REUSCH, C.E. **Diagnosis and management of feline diabetes mellitus (part i).** Proceedings of the southern european veterinary conference & congresso nacional avepa, 2012. Disponível em: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/68273/1/Reusch_Barcelona_2012_Diabetes_mellitus_Part_I.pdf>. Acesso em: 17 jun 2019.

ROSA; SCHMIDT. **Diabetes Mellitus: magnitude das hospitalizações na rede pública do Brasil, 1999-2001.** *Epidemiol Serv Saude*. 2008;17(2):131-4. Disponível em: <https://www.scielo.org/scielo.php?pid=S0034-89102009000900010&script=sci_arttext&tlng=en>. Acesso em: 16 jun 2019.

SANTORO N.A. **Diabetes mellitus em cães** [monografia]. São Paulo: Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas; 2009. Disponível em: <<http://arquivo.fmu.br/prodisc/medvet/nasa.pdf>>. Acesso em: 17 jun 2019.

SHEHRI, Z. The relationship between some biochemical and hematological changes in type 2 diabetes mellitus. **Biomedical Research and Therapy**, v. 4, n. 11, p. 1760-1774, 29 nov. 2017. Disponível em: <<http://www.bmrat.org/index.php/BMRAT/article/view/382>>. Acesso em: 02 maio 2019.

SKYLER, J.S *et al.* Position Statement. **Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific statement of the American College of Cardiology; Foundation and the American Heart Association.** *Diabetes Care*. 2009; 32: 187-92. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19095622>>. Acesso em: 18 jun 2019.

SIMÕES, D. M. N. Diabetes Mellitus em Gatos. *In: JERICÓ, MÁRCIA MARQUES. Tratado de medicina interna de cães e gatos / Márcia Marques Jericó, Márcia Mery Kogika, João Pedro de Andrade Neto. 1.ed. Rio de Janeiro : Roca, 2015. Cap. 19, p. 1736-1746.*

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2009. 3ª. Ed.** Itavepi-SP. Disponível em: <<http://dms.ufpel.edu.br/ares/bitstream/handle/123456789/270/11%20%20202009%20diretrizes%20diabete.pdf?sequence=1>>. Acesso em> 04 jul 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016.** São Paulo: A.C. Farmacêutica. Disponível em: <www.diabetes.org.br>. Acesso em: 02 dez 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2017-2018.** São Paulo: AC Farmacêutica. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>>. Acesso em: 02 maio 2019.

SOUZA, C.R.; ZANETTI, M.L. **Administração de insulina: uma abordagem fundamental na educação em diabetes.** *Rev. Esc. Enf. USP*, v.34, n.3, p. 264-70, set. 2000. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v34n3/v34n3a07>>. Acesso em: 22 fev 2019.

VIGO et al. **Caracterização de pessoas com diabetes em unidades de atenção primária e secundária em relação a fatores desencadeantes do pé diabético** *Acta paul Enferm*. 2006. Disponível em: <<http://www.facenf.uerj.br/v17n2/v17n2a18.pdf>>. Acesso em: 17 jun 2019

YOUSSEF D, *et al.* **Fructosamine: an underutilized tool in diabetes management: case report and literature review.** *Tenn Med.* 2008;101(11):31-3. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19024248>>. Acesso em: 04 jul 2019.