



**UNIVERSIDADE DE ÉVORA**

**ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

**Clínica de animais de companhia**

**Sara Sofia Duarte Peres**

Orientação: Doutor Luís Martins

Coorientação: Dr.<sup>a</sup> Cristina Alves

**Mestrado integrado em medicina veterinária**

Área de especialização: *Diabetes mellitus em felídeos domésticos*

Relatório de Estágio

Évora, 2014

*Esta dissertação inclui as críticas e as sugestões feitas pelo júri.*



**UNIVERSIDADE DE ÉVORA**

**ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

**Clínica de animais de companhia**

**Sara Sofia Duarte Peres**

Orientação: Doutor Luís Martins

Coorientação: Dr.<sup>a</sup> Cristina Alves

**Mestrado integrado em medicina veterinária**

Área de especialização: *Diabetes mellitus em felídeos domésticos*

Relatório de Estágio

Évora, 2014

*Esta dissertação inclui as críticas e as sugestões feitas pelo júri.*

## AGRADECIMENTOS

Um relatório de estágio precede o fim de uma fase de vida que, para mim, foi particularmente especial. Tendo acabado a minha licenciatura em biologia – ramo marinha no ano de 2005, foi apenas quando decidi ingressar no curso de medicina veterinária, o sonho da minha vida, que esta voltou a ter sentido. Assim, e porque o percurso nem sempre foi fácil, não posso deixar de agradecer a pessoas muito especiais.

À minha mãe, que tanta ajuda me deu durante toda a vida, e me ensinou que, com trabalho e dedicação, conseguimos tudo o que quisermos.

Ao meu pai que sempre me ensinou que os sonhos são para se seguir.

À minha irmã, que sempre foi a minha melhor amiga e me ajudou mais do que podia durante todo este tempo.

Ao Rui, pela paciência de me ver a começar tudo de novo e me dar força mesmo quando eu achava que não a tinha.

Ao Sr. Amável e à D. Maria Alice, pela forma como me receberam nas suas vidas, e me ajudaram durante estes anos.

Aos meus amigos e amigas, que fizeram questão de me dizer o quão orgulhosos estão de mim, e me fazem sentir especial todos os dias. Em especial à Rita e à Vera, vocês dão sentido à frase: “quem tem um amigo tem tudo”. À Ana, a melhor companheira de casa, que me acompanha neste sonho desde que éramos crianças.

Ao Doutor Luís Martins, por me convidado a ficar sob a sua orientação, e pela boa disposição que me transmitiu, mesmo quando o fim parecia longe.

À Dr.<sup>a</sup> Cristina Alves, pela forma descontraída como me recebeu no seu hospital, pela confiança que depositou em mim durante estes seis meses e por ter partilhado a sua sabedoria comigo.

Ao pessoal do Hospital Veterinário Principal pela amizade que, em tão pouco tempo, me transmitiram e por tudo o que me ensinaram.

Aos meus companheiros de curso pelos momentos que partilhámos, noites de estudo incansáveis, e muitas risadas que ficarão para sempre. Em especial à Maria por seres aquela amiga sempre disponível, à Mafalda pela energia especial com que segues pela vida, e à Margarida pela doçura e serenidade que me transmitiste em todos os momentos.

À Teresa Costa, que tão prontamente se disponibilizou para me fornecer os dados do Vicente, permitindo-me acompanhar o caso, mesmo depois de terminar o estágio.

E, acima de tudo, aos meus animais. Vocês são a luz dos meus dias. Vocês dão sentido ao meu caminho.

## RESUMO

Este estágio curricular foi realizado no Hospital Veterinário Principal, na Charneca da Caparica, distrito de Setúbal, de outubro de 2013 a março de 2014, sob a orientação da Dr.<sup>a</sup> Cristina Alves. O relatório aqui apresentado divide-se em duas partes. Na primeira faz-se a descrição da casuística assistida, fazendo-se uma breve descrição dos procedimentos sempre que se tornar relevante. Na segunda parte desenvolve-se o tema “diabetes mellitus felina” com um enquadramento teórico sobre a fisiologia do pâncreas endócrino, dando especial ênfase à regulação da secreção e ação da insulina. Desenvolve-se, em seguida, uma revisão bibliográfica acerca da fisiopatologia da doença em felinos, complicações agudas e crónicas da doença, apresentação clínica, diagnóstico, tratamento, acompanhamento dos pacientes, complicações da insulino-terapia, e prognóstico. Por fim, faz-se uma apresentação de um caso clínico de diabetes mellitus num gato, referenciado de um outro centro de atendimento veterinário, que foi acompanhado durante o estágio.

**Palavras-chave: casuística, insulina, gato, diabetes mellitus, obesidade.**

## ABSTRACT

### Small Animal Medicine

The internship was conducted at the Principal Veterinary Hospital at Charneca da Caparica, in the district of Setúbal, from October 2013 to March 2014, under the supervision of Dr.<sup>a</sup> Cristina Alves. This report is divided in two parts. The first part consists of a statistical analysis of the cases observed during the internship, with a small description of the procedures whenever it is relevant. The second part is the development of the theme “Feline Diabetes Mellitus” with a theoretical framework about physiology of the endocrine pancreas, with special emphasis on the regulation of the secretion and action of insulin. Afterward there is a review of the physiopathology of the disease in cats, acute and chronic complications, clinical presentation, diagnosis, treatment, follow-ups, complications of insulin therapy, and prognosis. At last, a case of diabetes mellitus in a cat referred from another veterinary hospital and followed during the internship is presented.

**Keywords: casuistics, insulin, cat, diabetes mellitus, obesity.**

# Índice

Índice de Gráficos .....	v
Índice de Tabelas .....	vi
Índice de Figuras .....	ix
Abreviaturas e Siglas .....	xi
I. Introdução .....	1
II. Relatório de casuística.....	2
1. Organização da casuística.....	2
1.1. Áreas clínicas e espécie animal.....	2
1.2. Medicina preventiva.....	3
1.3. Clínica médica .....	6
1.3.1. Cardiologia .....	7
1.3.2. Pneumologia.....	8
1.3.3. Estomatologia.....	10
1.3.4. Gastroenterologia.....	11
1.3.5. Urologia.....	12
1.3.6. Endocrinologia.....	13
1.3.7. Ginecologia, andrologia e obstetrícia.....	15
1.3.8. Oncologia .....	17
1.3.9. Neurologia .....	18
1.3.10. Dermatologia e alergologia .....	20
1.3.11. Oftalmologia .....	22
1.3.12. Hematologia e imunologia.....	22
1.3.13. Infecção e parasitologia .....	23
1.3.14. Toxicologia .....	24
1.4. Clínica cirúrgica.....	25
1.5. Outros procedimentos .....	29
1.5.1. Hematologia e serologia.....	30
1.5.2. Imagiologia e procedimentos ecoguiados.....	31
III. Monografia.....	32
1. O pâncreas endócrino.....	32
1.1. Fisiologia do pâncreas endócrino.....	33
1.1.1. Insulina .....	33
2. Diabetes mellitus.....	38
2.1. Classificação .....	38
2.2. Etiopatogenia da diabetes mellitus.....	39
2.3. Complicações agudas da diabetes mellitus em gatos .....	45
2.3.1. Cetoacidose diabética e síndrome hiperosmolar hiperglicémica.....	45
2.4. Complicações crónicas da diabetes mellitus em gatos.....	48
2.4.1. Neuropatia diabética.....	48
2.4.2. Nefropatia diabética.....	49

2.4.3.	Alterações oculares .....	51
2.5.	Apresentação clínica .....	52
2.6.	Diagnóstico .....	53
2.7.	Avaliação do paciente diabético .....	53
2.8.	Tratamento .....	56
2.8.1.	Fármacos hipoglicemiantes orais .....	56
2.8.2.	Dieta .....	59
2.8.3.	Exercício .....	60
2.8.4.	Insulinoterapia .....	60
2.8.5.	Tratamento da CAD e SHH .....	67
2.9.	Monitorização do controlo diabético .....	70
2.9.1.	Concentração de frutossamina sérica .....	70
2.9.2.	Concentração de hemoglobina glicosilada .....	71
2.9.3.	Monitorização da glicosúria e cetonúria .....	71
2.9.4.	Curvas de glicémia .....	72
2.10.	Complicações da insulinoterapia e causas de insulinorresistência .....	75
2.10.1.	Hiperglicémia de <i>stress</i> .....	75
2.10.2.	Hipoglicémia .....	76
2.10.3.	Sobredosagem de insulina e fenómenos contrarreguladores .....	76
2.10.4.	Duração do efeito da insulina .....	77
2.10.5.	Absorção inadequada da insulina .....	77
2.10.6.	Anticorpos anti-insulina .....	78
2.10.7.	Doenças concomitantes .....	78
3.	Prognóstico .....	80
4.	Caso clínico .....	81
4.1.	Exame clínico .....	81
4.1.1.	Anamnese .....	81
4.1.2.	Exame físico .....	81
4.1.3.	Exames complementares .....	81
4.2.	Diagnóstico .....	82
4.3.	Tratamento .....	82
4.4.	Acompanhamento .....	83
4.5.	Discussão .....	89
5.	Conclusão .....	94
6.	Considerações finais .....	94
IV.	Bibliografia .....	95

## Índice de Gráficos

<b>Gráfico 1</b> – Distribuição dos casos assistidos, de acordo com a espécie animal ( $n=699$ ). .....	2
<b>Gráfico 2</b> – Representação esquemática da distribuição relativa (%) das diferentes áreas afetadas à categoria “clínica médica” ( $n=308$ ). .....	6
<b>Gráfico 3</b> - Representação esquemática da distribuição relativa (%) da casuística assistida em pneumologia, em função da entidade clínica diagnosticada ( $n=14$ ). .....	8
<b>Gráfico 4</b> - Distribuição relativa (%) da casuística assistida em gastroenterologia, em função da entidade clínica diagnosticada e da espécie animal ( $n=58$ ). .....	12
<b>Gráfico 5</b> – Distribuição relativa (%) da casuística assistida em ginecologia, andrologia e obstetria, em função da entidade clínica ( $n=20$ ). .....	15
<b>Gráfico 6</b> – Distribuição relativa das entidades clínicas observadas em neurologia, de acordo com a espécie animal [ $n=10$ ; fr(%) – frequência relativa]. .....	19
<b>Gráfico 7</b> – Distribuição da casuística assistida em infecciosologia e parasitologia, em função da entidade clínica [ $n=33$ ; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. .....	23
<b>Gráfico 8</b> – Distribuição da casuística assistida em clínica cirúrgica, em função da espécie animal [ $n=202$ ; fr(%) – frequência relativa]. .....	25
<b>Gráfico 9</b> – Distribuição relativa (%) da casuística assistida na categoria “cirurgia ortodôntica”, em função do procedimento realizado e da espécie animal ( $n=11$ ). .....	28
<b>Gráfico 10</b> – Distribuição relativa (%) da casuística assistida na categoria “consultas de seguimento”, em função do procedimento realizado ( $n=65$ ). .....	29
<b>Gráfico 11</b> – Curva de glicemia relativa à administração de 2,4UI de insulina <i>lente</i> (Caninsulin®) (nota: os valores iguais ou superiores a 600 mg/dL encontram-se acima do limite de detecção do glucómetro, pelo que não é possível fazer a sua medição exata e aparecem neste gráfico como 600 mg/dL). .....	84
<b>Gráfico 12</b> – Curva de glicemia relativa à administração de 3,2 UI de insulina <i>lente</i> (Caninsulin®) (nota: os valores iguais ou superiores a 600 mg/dL encontram-se acima do limite de detecção do glucómetro, pelo que não é possível fazer a sua medição exata e aparecem neste gráfico como 600 mg/dL). .....	85
<b>Gráfico 13</b> – Curva de glicemia relativa à administração de 2 UI de insulina glargina (Lantus®) (nota: os valores iguais ou superiores a 600 mg/dL encontram-se acima do limite de detecção do glucómetro, pelo que não é possível fazer a sua medição exata e aparecem neste gráfico como 600 mg/dL). .....	86
<b>Gráfico 14</b> – Valores de glicemia medidos pelos proprietários, durante 10 dias, após duas semanas do início da insulino-terapia com insulina glargina (Lantus®) a uma dose de 2,5 UI/gato. A linha representa a tendência da glicemia ao longo do tempo. .....	87
<b>Gráfico 15</b> – Concentrações de glucose sanguínea medidas ao longo do dia em que se efetuou o TSDBD (nota: os valores iguais ou superiores a 600 mg/dL encontram-se acima do limite de detecção do glucómetro, pelo que não é possível fazer a sua medição exata e aparecem neste gráfico como 600 mg/dL). .....	88

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b> – Distribuição dos casos assistidos de acordo com a área médica, por espécie [ <i>n</i> – 699; <i>Fi</i> – frequência absoluta; <i>fr</i> (%) – frequência relativa]. .....	3
<b>Tabela 2</b> – Distribuição dos casos assistidos na área de médica preventiva, por procedimento e por espécie animal [ <i>n</i> – 189; <i>Fi</i> – frequência absoluta; <i>fr</i> (%) – frequência relativa]. .....	4
<b>Tabela 3</b> – Distribuição da casuística assistida em cardiologia, em função da entidade clínica e da espécie animal [ <i>n</i> = 5; <i>Fi</i> – frequência absoluta; <i>fr</i> (%) – frequência relativa]. .....	7
<b>Tabela 4</b> – Distribuição da casuística assistida em pneumologia, em função da entidade clínica diagnosticada e da espécie animal [ <i>n</i> = 14; <i>Fi</i> – frequências absolutas; <i>fr</i> (%) frequência relativa]. .....	9
<b>Tabela 5</b> – Distribuição da casuística assistida em estomatologia, em função da entidade clínica diagnosticada e da espécie animal [ <i>n</i> =28; <i>Fi</i> – frequência absoluta; <i>fr</i> (%) – frequência relativa]. .....	10
<b>Tabela 6</b> – Distribuição da casuística assistida em uronefropatia, em função da entidade clínica e da espécie animal [ <i>n</i> =27; <i>Fi</i> – frequência absoluta; <i>fr</i> (%) – frequência relativa]. .....	13
<b>Tabela 7</b> – Distribuição da casuística assistida em endocrinologia, em função da entidade clínica e da espécie animal [ <i>n</i> =8; <i>Fi</i> – frequência absoluta; <i>fr</i> (%) frequência relativa]. .....	14
<b>Tabela 8</b> – Distribuição da casuística assistida em ginecologia, andrologia e obstetrícia, em função da entidade clínica e da espécie animal [ <i>n</i> =20; <i>Fi</i> – frequência absoluta; <i>fr</i> (%) – frequência relativa]. .....	16
<b>Tabela 9</b> – Distribuição da casuística assistida em oncologia, em função da entidade clínica e da espécie animal [ <i>n</i> =27; <i>Fi</i> – frequência absoluta; <i>fr</i> (%) – frequência relativa]. .....	17
<b>Tabela 10</b> – Distribuição da casuística assistida em neurologia, em função da entidade clínica diagnosticada [ <i>n</i> =10; <i>Fi</i> – frequência absoluta; <i>fr</i> (%) – frequência relativa]. .....	19
<b>Tabela 11</b> – Distribuição da casuística assistida em dermatologia e alergologia, em função da entidade clínica e da espécie animal [ <i>n</i> =53; <i>Fi</i> – frequência absoluta; <i>fr</i> (%) – frequência relativa]. .....	21
<b>Tabela 12</b> – Distribuição da casuística assistida em oftalmologia, em função da entidade clínica e da espécie animal [ <i>n</i> =53; <i>Fi</i> – frequência absoluta; <i>fr</i> (%) – frequência relativa]. .....	22
<b>Tabela 13</b> – Distribuição da casuística assistida em hematologia e imunologia, em função da entidade clínica e da espécie animal [ <i>n</i> =53; <i>Fi</i> – frequência absoluta; <i>fr</i> (%) – frequência relativa]. .....	23
<b>Tabela 14</b> – Protocolos de tratamento da leishmaniose canina [adaptado de Solano-Gallego <i>et al.</i> (2011) <sup>(39)</sup> ] .....	24
<b>Tabela 15</b> – Distribuição da casuística assistida em clínica cirúrgica, em função do tipo de procedimento, e segundo a espécie animal [ <i>n</i> =202; <i>Fi</i> – frequência absoluta; <i>fr</i> (%) – frequência relativa]. .....	26



<b>Tabela 16</b> – Distribuição da casuística assistida na categoria “cirurgia de tecidos moles”, em função do procedimento realizado e da espécie animal [n=103; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].	26
<b>Tabela 17</b> – Distribuição da casuística assistida na categoria “cirurgia ortopédica”, em função do procedimento realizado e da espécie animal [n=11; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].	27
<b>Tabela 18</b> – Distribuição da casuística assistida na categoria “outros procedimentos cirúrgicos”, em função do procedimento realizado e da espécie animal [n=12; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].	29
<b>Tabela 19</b> – Distribuição da casuística respeitante a procedimentos diversos, em função do procedimento realizado e da espécie animal [n=339; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].	30
<b>Tabela 20</b> – Distribuição da casuística respeitante a procedimentos de hematologia e serologia, em função espécie animal [n=188; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].	30
<b>Tabela 21</b> – Distribuição da casuística respeitante a imagiologia e procedimentos ecoguiados, em função do procedimento realizado e da espécie animal [n=82; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].	31
<b>Tabela 22</b> – Efeito da insulina em vários tecidos periféricos [adaptado de Ganong (2003) <sup>(50)</sup> ].	37
<b>Tabela 23</b> – Propriedades das preparações de insulina recombinante humana, insulina <i>lente</i> e insulinas PZI , usadas em gatos com diabetes mellitus. (legenda: IV – intravenoso; IM – intramuscular; SC – subcutâneo).	61
<b>Tabela 24</b> – Protocolo de dosificação de glargina ou detemir, com monitorização de glucose sanguínea a cada uma ou duas semanas, usando glucómetros calibrados para pacientes humanos [adaptado de Roomp e Rand (2013) <sup>(133)</sup> ].	66
<b>Tabela 25</b> – Suplementação em potássio dos pacientes com CAD ou SHH. A taxa máxima de infusão está calculada de modo a não ultrapassar os 0,5 mEq/kg/h [adaptado de Ford e Mazzaferro (2012) <sup>(160)</sup> ].	68
<b>Tabela 26</b> – Protocolos de insulinoaterapia para pacientes com CAD ou SHH [adaptado de Koenig (2013) <sup>(97)</sup> ].	69
<b>Tabela 27</b> – Protocolo de ajuste da taxa de infusão contínua e suplementação em dextrose, em função da glicémia [adaptado de Ford e Mazzaferro (2012) <sup>(160)</sup> ].	69
<b>Tabela 28</b> – Resultados e valores de referência do ionograma do Vicente, efetuado no dia de admissão no HVP (16/10/2013).	82
<b>Tabela 29</b> – Resultados da monitorização da glicémia, monitorização da alimentação e administração de insulina, durante os dois primeiros dias em que o paciente esteve internado.	82

<b>Tabela 30</b> – Valores de glicemia medida pelos proprietários, com uma frequência bidiária, nos primeiros 10 dias de administração de insulina glargina Lantus® (nota:> 600 refere-se a todos os valores acima do limite de detecção do glucómetro).....	86
<b>Tabela 31</b> – Resultados da medição de cortisol sérico após administração de 0,73 mg (0,1 mg/kg) de dexametasona (T0 – momento antecedente à administração de dexametasona, T4 – quatro horas após a administração de dexametasona; T8 – oito horas após a administração de dexametasona; * - não foi possível medir a concentração de cortisol sérico uma vez que o frasco contendo sangue chegou partido ao laboratório).....	88

## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b> – Gato de dois meses, de raça Scottish Fold, que se apresentou no HVP para primovacinação e desparasitação (fotografia gentilmente cedida pelo HVP). .....	3
<b>Figura 2</b> – Radiografia torácica ventrodorsal de um gato com CMH, mostrando alongamento cardíaco compatível com dilatação do ventrículo esquerdo [adaptado de Bonagura (2010) <sup>(11)</sup> ]	7
<b>Figura 3</b> – Radiografia ventrodorsal do tórax de um cão com edema pulmonar. O padrão reticular homogéneo sugere que se trata de um edema intersticial e não alveolar [adaptado de Kealey <i>et al.</i> (2011) <sup>(16)</sup> ]. .....	10
<b>Figura 4</b> – Caniche de seis anos com HAC hipofisário, com distensão abdominal, fraqueza muscular, alopecia e adelgaçamento da pele [adaptado de Herrtage (2012) <sup>(23)</sup> ]. .....	15
<b>Figura 5</b> – Gata da raça Bengal e a sua ninhada em cuidados de neonatologia (fotografia gentilmente cedida por HVP). .....	16
<b>Figura 6</b> – Neoplasia gengival em cadela Retriever Labrador com 10 anos de idade (fotografia original). .....	18
<b>Figura 7</b> – Cirurgia de reconstrução do forro peniano, em gato com fimose permanente (fotografia gentilmente cedida por HVP). .....	27
<b>Figura 8</b> – Artrodese da articulação tibiotársica e osteossíntese de fratura na tíbia do membro posterior esquerdo, de um gato que sofreu atropelamento (fotografia gentilmente cedida por HVP). .....	28
<b>Figura 9</b> – Extração dentária em canídeo que se apresentou no HVP com doença periodontal e foi sujeito a destartarização e exodontia (fotografia original). .....	28
<b>Figura 10</b> - Representação esquemática das relações anatómicas topográficas do pâncreas normal, em felinos [adaptado de Hill's (2006) <sup>(44)</sup> ]. .....	32
<b>Figura 11</b> – Representação esquemática da libertação de insulina desencadeada pela ligação da glucose ao recetor GLUT2, nas células $\beta$ do pâncreas [adaptado de Guyton e Hall (2006) <sup>(54)</sup> ]. .....	34
<b>Figura 12</b> – Resposta bifásica da secreção de insulina em resposta a um <i>bolus</i> intravenoso de glucose [adaptado de Reusch <i>et al.</i> (2010) <sup>(46)</sup> ]. .....	35
<b>Figura 13</b> – Representação esquemática da cascata de reações desencadeada pela insulina, após ligação ao seu recetor, nos tecidos periféricos [adaptado de Guyton e Hall, 2006 (54)]. .	36
<b>Figura 14</b> – Representação esquemática da fisiopatogenia da cetoacidose diabética (CAD) e da síndrome hiperglicémica hiperosmolar (SHH) [adaptado de Chiasson <i>et al.</i> (2003) <sup>(101)</sup> ]. ....	47
<b>Figura 15</b> - Gato com postura plantígrada devido a neuropatia diabética [fotografia retirada de Rand e Marshall (2004) <sup>(105)</sup> ]. .....	48
<b>Figura 16</b> – Locais de punção para recolha de sangue para leitura da glicémia em glucómetro portátil. a – punção da veia auricular marginal [adaptado de Feldman e Nelson (2004) <sup>(103)</sup> ]; b – punção da almofada plantar pisiforme [adaptado de Ford e Lynch (2013) <sup>(164)</sup> ]. .....	73

<b>Figura 17</b> – CG representativas, em animais tratados com insulinas de ação intermédia, em regime BID, às oito horas da manhã e às 20 horas. A área a azul representa o intervalo de glicémia preferencial [5-15 mmol/l <sup>(46)</sup> ou 100-300 mg/dL <sup>(103)</sup> ]. A – curva ideal; B – Curta duração do efeito da insulina; C – efeito de Somogyi após um decréscimo rápido na glicémia; D – resposta insuficiente à insulina (erros de administração ou manuseamento da insulina, efeito de Somogyi, insulinoresistência, má absorção da insulina, anticorpos anti-insulina) [adaptado de Reusch e Kooistra (2010) <sup>(46)</sup> ]. .....	74
<b>Figura 18</b> – CG típica de um gato com insulinoresistência devido a doença concomitante. Notar o aumento persistente da concentração de glucose sanguínea sem um nadir detetável [adaptado de Scott-Moncrieff (2010) <sup>(119)</sup> ]. .....	79
<b>Figura 19</b> – Vicente (fotografia original). .....	81
<b>Figura 20</b> – Glucómetro Arkray® Glucocard MX®, utilizado pelos proprietários para as medições diárias de glicémia do Vicente (fotografia original). .....	84
<b>Figura 21</b> – Alimentador automático utilizado para fornecer várias refeições diárias ao Vicente (fotografia gentilmente cedida por Teresa Costa). .....	88

## Abreviaturas e Siglas

AAHA – *American Animal Hospital Association* (Associação Americana de Hospitais de Animais)

ACTH – *Adreno-cortico-trophic Hormone* (Hormona adrenocorticotrófica)

ADP – *Adenosin diphosphate* (Adenosina difosfato)

ALT – Alanina aminotransferase

AMPK – *Adenosin monophosphate-activated protein kinase* (Proteína cinase ativada pela adenosina monofosfato)

AGL – Ácidos gordos livres

ATP – *Adenosin triphosphate* (Adenosina trifosfato)

BID – *bis in die* (duas vezes por dia)

CAD – Cetoacidose diabética

CAMV – Centro de atendimento médico veterinário

CC – Corpos cetónicos

CG – Curva de glicémia

CMH – Cardiomiopatia hipertrófica

DAPP – Dermatite alérgica à picada da pulga

DG – Diabetes mellitus gestacional

DM – Diabetes mellitus

DMID – Diabetes mellitus insulínodépendente

DMNID – Diabetes mellitus não insulínodépendente

DMT1 – Diabetes mellitus tipo 1

DMT2 – Diabetes mellitus tipo 2

DDP-4 – Dipeptidil-peptidase 4

DRC – Doença renal crónica

EM – Energia metabolizável

ERO – Espécies reativas de oxigénio

FA – Fosfatase alcalina

Fi – Frequência absoluta

FLUTD – *Feline lower urinary tract disease* (Doença do trato urinário inferior felino)

fPLI – *Feline pancreatic lipase immunoreactivity* (Imunorreatividade da lipase pancreática felina)

fr – Frequência relativa

fTLI – *Feline trypsin-like immunoreactivity* (Imunorreatividade semelhante à tripsina felina)

GEU – Gravidade específica da urina

GH – *Growth hormone* (Hormona de crescimento)

GIP – *Gastric inhibitory polypeptide* (Polipéptido inibitório gástrico)

GLP-1 – *Glucagon-like peptide-1* (Péptido1 tipo glucagon)

GLUT2 – *Glucose transporter 2* (Transportador de glucose tipo 2)  
GLUT4 – *Glucose transporter 4* (Transportador de glucose tipo 4)  
HAC - Hiperadrenocorticismo  
HVP – Hospital Veterinário Principal  
IGF-1 – *Insulin-like growth factor 1* (Fator de crescimento insulínico tipo 1)  
i.e. – *id est* (isto é)  
IRC – Insuficiência renal crónica  
IRIS – *International Renal Interest Society* (Sociedade Internacional de Interesse Renal)  
IRS – *Insulin receptor substrate* (Substrato do recetor de insulina)  
NADH – *Nicotinamide adenine dinucleotide* (Dinucleótido de nicotinamida e adenina)  
ND – Neuropatia diabética  
NER – Necessidades energéticas em repouso  
NFD – Nefropatia diabética  
NPH – Insulina protamina neutra de Hagedorn  
OTDM – Outros tipos específicos de diabetes mellitus  
OVH - Ovariohisterectomia  
PPAI – Polipéptido amilóide dos ilhéus  
PZI – *Protamine-zinc insulin* (Insulina protamina-zinco)  
QQS – Queratoconjuntivite seca  
RD – Retinopatia diabética  
RER – Retículo endoplasmático rugoso  
SC - Subcutâneo  
SHH – Síndrome hiperosmolar hiperglicémico  
TNF – *Tumour necrosis factor* (Fator de necrose tumoral)  
TRH – *Thyrotropin-releasing hormone* (Hormona libertadora de tireotrofina)  
TSDBD – Teste de supressão com doses baixas de dexametasona  
UI – Unidades internacionais  
UPC – *Urinary protein/creatinine ratio* (Rácio proteína/creatinina urinário)

## I. Introdução

O relatório apresentado refere-se às atividades conduzidas durante o estágio realizado no Hospital Veterinário Principal (HVP), sob a orientação clínica da Dr.<sup>a</sup> Cristina Alves, durante o período compreendido entre um de outubro de 2013 e 31 de março de 2014.

O HVP situa-se na rua da Alagoa nº 26, 2820-168 Charneca da Caparica, Setúbal, Portugal. É um hospital de serviço permanente de 24 horas, com serviço de consultas, urgências, internamento e cirurgia. A equipa é composta por quatro médicos veterinários e quatro auxiliares veterinárias, que asseguram o atendimento das nove horas da manhã às 21 horas. O serviço de urgência inicia-se às 21 horas e é assegurado maioritariamente pela diretora clínica do hospital. O período de estágio incluiu dois turnos rotativos, que foram acordados por ambas as partes: das nove horas da manhã às 15 horas e das 15 horas às 21 horas, de segunda a sexta-feira, e aos sábados das nove horas da manhã às 21 horas. Sempre que necessário o estagiário prolongava o seu horário, em situações de urgência médica ou casos de maior interesse.

O HVP recorre a serviços externos de ultrassonografia (ecografia abdominal e ecocardiografia) efetuados por médicos veterinários especializados, sempre que um caso justifique a realização de um exame particularmente detalhado.

O presente relatório divide-se em duas partes. Na primeira faz-se uma análise estatística da casuística acompanhada durante o estágio, fazendo-se uma breve descrição dos procedimentos e enquadramento legal, sempre que se justifique. Na segunda parte desenvolve-se o tema “diabetes mellitus felina”, uma das doenças endócrinas mais comuns em gatos domésticos, que, nestes animais, tem como causa subjacente um aumento da resistência à insulina pelos tecidos periféricos, resultando numa hiperglicémia persistente cujas ações tóxicas sobre as células  $\beta$  dos ilhéus de Langerhans do pâncreas determinam uma redução da capacidade secretora destas células. O tema é inicialmente desenvolvido com um enquadramento teórico e uma revisão bibliográfica, nos quais se aborda a fisiologia do pâncreas endócrino, com especial ênfase sobre a regulação da secreção e ação da insulina, fisiopatologia da doença em felinos, complicações agudas e crónicas, apresentação clínica, diagnóstico, tratamento, acompanhamento dos pacientes, complicações da insulino-terapia, e prognóstico. Por fim, faz-se uma apresentação de um caso clínico de diabetes mellitus num gato obeso de 8 anos, de raça europeu comum, referenciado de um outro centro de atendimento médico veterinário (CAMV), e que foi acompanhado durante o estágio.

A escolha do tema prendeu-se com o gosto especial pela endocrinologia em animais de companhia.

O estágio teve como objetivos a integração de conhecimentos e aquisição de competências necessárias para o exercício da profissão futura, e culmina no presente trabalho.

## II. Relatório de casuística

### 1. Organização da casuística

A casuística descrita no presente relatório divide-se em três áreas principais, definidas como medicina preventiva, clínica médica e clínica cirúrgica, e reflete as ocorrências assistidas durante o período de estágio. Uma vez que houve possibilidade de participar ativamente nos diferentes setores de funcionamento (consultas, internamento, cirurgia e patologia clínica), sem uma rotação obrigatória, não será feita distinção nesse sentido. Dentro da categoria “clínica médica” as diferentes áreas clínicas foram atribuídas a cada caso de acordo com a etiologia da afeção que levou ao deslocamento ao HVP. É importante notar que um mesmo animal pode ser inserido em duas categorias diferentes, sempre que apresentar duas patologias, ou sempre que tenha sido, igualmente, referenciado para outra especialidade médica do hospital. Dessa forma, o número de animais assistidos durante o período de estágio será inferior ao número de casos. Para cada área de intervenção médica é apresentada a frequência absoluta ( $F_i$ ) e a frequência relativa ( $fr$ ), de acordo com a espécie animal, sendo  $n$  o número total de casos. No final do relatório é também feita uma descrição de outros tipos de procedimento efetuados, nomeadamente, procedimentos de hematologia, serologia, imagiologia, eutanásia e medicina alternativa, os quais não estão afetos a uma área médica em particular, pelo que a sua análise é feita de forma independente.

#### 1.1. Áreas clínicas e espécie animal

Observando a distribuição relativa por espécie animal, do número de animais assistidos em consulta e internamento, conclui-se que a espécie canina (*Canis lupus familiaris* L.) foi a mais representada (63%), seguindo-se a felina (*Felis catus* L.) (36%) e, por fim, os animais exóticos (1%) (Gráfico 1). Nestes últimos, foram assistidos três porquinhos-da-índia (*Cavia porcellus* L.), três coelhos domésticos (*Oryctolagus cuniculus* L.) e uma chinchila (*Chinchila laniger* Gray).

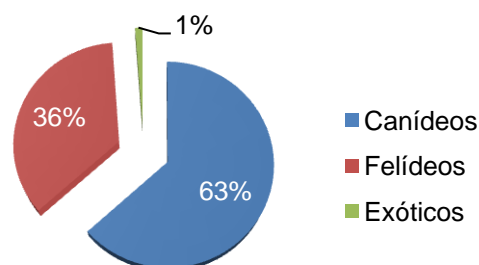


Gráfico 1 – Distribuição dos casos assistidos, de acordo com a espécie animal ( $n=699$ ).

A Tabela 1 mostra a distribuição da casuística de acordo com as três áreas médicas definidas. O maior número de casos ocorreu na área de clínica médica, com uma frequência



relativa de 44,2%, seguindo-se a clínica cirúrgica e, por fim, a medicina preventiva como a área de menor representatividade.

**Tabela 1 – Distribuição dos casos assistidos de acordo com a área médica, por espécie [n – 699; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].**

ÁREA MÉDICA	Canídeos	Felídeos	Exóticos	Fi	fr (%)
Medicina preventiva	138	51	0	189	27,0
Clínica médica	185	118	5	308	44,1
Clínica cirúrgica	117	83	2	202	28,9
<b>Total</b>	<b>440</b>	<b>252</b>	<b>7</b>	<b>699</b>	<b>100,0</b>

## 1.2. Medicina preventiva

Na área de medicina preventiva destacam-se três tipos de procedimento: vacinação, desparasitação e identificação eletrónica. Foi criada uma quarta categoria designada “outros” na qual estão incluídos procedimentos como preenchimento de passaportes, entrega de atestados de saúde e documentação de vigilância veterinária. Da leitura da Tabela 2 conclui-se que a vacinação (Figura 1) foi o procedimento mais realizado, quer no total, quer por espécie animal, sendo um procedimento em que o canídeos apresentam uma maior representatividade. A desparasitação foi o segundo procedimento mais realizado, sendo interessante notar que os felídeos atingem cerca de 45% das desparasitações efetuadas, em contraste com 25% das vacinações nesta espécie. Estes números podem indicar que uma maior proporção de gatos apresentados para consultas de medicina preventiva são vacinados e desparasitados na mesma consulta.



**Figura 1 – Gato de dois meses, de raça Scottish Fold, que se apresentou no HVP para primovacinação e desparasitação (fotografia gentilmente cedida pelo HVP).**

A identificação eletrónica e outros procedimentos de medicina preventiva foram apenas realizados em canídeos. Nenhum animal exótico se apresentou para consultas de medicina preventiva.

As consultas de medicina preventiva são de extrema importância na prática clínica, sendo muitas vezes o único contato que o médico veterinário tem com o paciente, ao longo do ano.

**Tabela 2 – Distribuição dos casos assistidos na área de médica preventiva, por procedimento e por espécie animal [n – 189; Fi – frequência absoluta; fr (%) – frequência relativa].**

MEDICINA PREVENTIVA	Fi	fr (%)	Canídeos	Felídeos
			fr (%)	fr (%)
<b>Vacinação</b>	131	69,3	74,8	25,2
<b>Desparasitação</b>	40	21,2	55,0	45,0
<b>Identificação eletrónica</b>	13	6,9	100,0	0,0
<b>Outros</b>	5	2,6	100,0	0,0
<b>Total</b>	189	100,0	73,0	27,0

Embora a incidência de muitas doenças infetocontagiosas em animais de companhia tenha reduzido significativamente com o advento da vacinação, e hoje em dia seja um procedimento de rotina relativamente seguro <sup>(1)</sup> não é um procedimento totalmente isento de riscos. Reconhece-se, atualmente, que a vacinação de cães e gatos deve ter em consideração a redução da carga vacinal de cada indivíduo, por forma a minimizar o potencial de reações adversas <sup>(2,3)</sup>, e existem grupos científicos dedicados a esta temática que publicam diretivas de utilização de vacinas em animais de companhia.

As diretivas enfatizam o conceito de vacinas fundamentais e não fundamentais, as primeiras sendo aquelas que, protegendo os animais de doenças infecciosas potencialmente fatais e com distribuição global, todos os animais devem receber. As vacinas não fundamentais são aquelas requeridas apenas por animais cuja localização geográfica, ambiente local ou estilo de vida os coloca em risco de contrair infeções específicas. As vacinas fundamentais em cães são as que protegem contra o vírus da esgana, *parvovirus*, *adenovirus* e raiva, e em gatos, as que protegem contra *parvovirus*, *calicivirus* e *herpesvirus*. A vacina da raiva, em gatos, é considerada fundamental em animais residentes em áreas endémicas <sup>(3)</sup>.

Outro fator a ter em consideração no que respeita à vacinação é a presença de anticorpos maternos, que interferem com a imunização conferida pelas vacinas. O título destes anticorpos decresce entre as oito e as 12 semanas, pelo que a primovacinação deve iniciar-se às oito semanas, havendo depois necessidade de revacinar três a quatro semanas mais tarde. Todos os animais devem ser revacinados 12 meses após a última vacina da primovacinação <sup>(3)</sup>. Nalguns casos, como é o exemplo de animais órfãos, é possível iniciar a vacinação às seis semanas, com vacinas com elevado título infetante capaz de superar o efeito neutralizador dos anticorpos maternos, utilizando vacinas com maior virulência ou administrando as vacinas por via intranasal, na qual os anticorpos maternos são limitados ou inexistentes <sup>(4)</sup>.

A maioria das vacinas não infecciosas (mortas ou inativadas) requerem a administração de duas doses para conferirem uma imunidade adequada, com um intervalo de duas a seis semanas. A vacina da raiva é uma exceção, sendo que uma única dose administrada não antes das 12 semanas resulta numa imunidade duradoura <sup>(4)</sup>. Uma única dose de uma vacina atenuada confere imunidade, desde que os anticorpos maternos não interfiram com o antigénio vacinal. Uma vez que não é prático estabelecer os níveis de anticorpos maternos em todos os

cachorros, recomenda-se que estes sejam vacinados entre as oito e as 16 semanas, com um intervalo de três a quatro semanas. A administração da última dose às 14-16 semanas garante que o animal receba pelo menos uma dose vacinal numa idade em que os anticorpos maternos são insuficientes para interferir com a imunização ativa <sup>(4)</sup>. No caso das vacinas fundamentais, e após a revacinação aos 12 meses de idade, um reforço a cada três anos é recomendado, apesar de, atualmente, ainda ser comum a administração anual de reforços <sup>(3,4)</sup>. Animais de abrigos podem ser vacinados às quatro semanas, seguindo-se depois o mesmo esquema vacinal <sup>(4)</sup>.

Em gatos, as mais recentes directivas recomendam que as vacinas fundamentais podem ser administradas a partir das seis semanas de idade, sendo necessário doses separadas por um intervalo de três a quatro semanas, até às 16-20 semanas. Um reforço 12 meses depois deve ser feito, período após o qual as revacinações podem ser repetidas a cada três anos. A vacina contra o vírus da leucemia felina, antigamente considerada apenas fundamental em animais com acesso ao exterior, ou com contato com animais com acesso ao exterior, é hoje recomendada em todos os gatos em casas com vários gatos, quando não se conhece o estatuto sanitário de todos os animais <sup>(5)</sup>.

As decisões apropriadas, no que diz respeito à seleção de vacinas para cada indivíduo e aos programas vacinais a executar, são melhor tomadas quando há uma boa relação cliente-veterinário.

Em Portugal a legislação, de acordo com o programa nacional de luta e vigilância epidemiológica da raiva animal e outras zoonoses, implementado pela Portaria nº 264/2013 de 16 de agosto, obriga apenas à vacinação de cães com mais de 3 meses, contra o vírus da raiva <sup>(6)</sup>. Todas as outras vacinas em cães, e a vacinação de gatos, fazem-se a título voluntário. Até ao ano de 2003, a vacinação obrigatória a canídeos era de frequência anual, mas o Aviso nº 7957/2013 de 4 de junho, altera a frequência da vacinação antirrábica de acordo com o prazo de duração da imunidade conferida pela mesma, segundo as instruções do fabricante <sup>(7)</sup>. O mesmo aviso obriga a que nenhum animal possa ser vacinado contra a raiva sem que tenha ou lhe seja aplicada a identificação eletrónica obrigatória, cuja regulamentação está expressa no Decreto-Lei nº 313/2003 de 17 de dezembro <sup>(8)</sup>.

O protocolo vacinal em cães, seguido pelo HVP, é iniciado às oito semanas de vida do animal, com uma vacina multivalente (Vanguard 7®, Pfizer) contendo estirpes atenuadas do vírus da esgana, adenovírus canino tipos 1 e 2, vírus da parainfluenza canina, parvovírus canino e culturas inativadas de *Leptospira* (*L. canicola* e *L. icterohaemorrhagiae*). A mesma vacina é novamente administrada três a quatro semanas mais tarde, sendo depois repetida anualmente. A vacinação antirrábica com Rabdomun® (Pfizer) inicia-se a partir dos três meses de idade e é repetida de acordo com as indicações do fabricante, pelo que, neste caso, era repetida de três em três anos. Sendo uma zona endémica, a vacinação contra a leishmaniose era recomendada a partir dos seis meses de idade. Antes da administração da vacina era realizado um teste serológico rápido (Speed Leish K®, BVT Virbac) que é disponibilizado pelo

fabricante da vacina e que deteta proteínas de excreção-secreção, características de *Leishmania*. Caso o teste fosse negativo procedia-se à vacinação com a vacina CaniLeish® (BVT Virbac). Outras vacinas estavam disponíveis no HVP, nomeadamente a vacina contra a piroplasmose por *Babesia canis* (Pirodog®, Merial) e contra a doença de Lyme, cujo agente etiológico é a *Borrelia burgdorferi* (Merilym®, Merial).

O protocolo vacinal em gatos iniciava-se aos dois meses de idade, com uma vacina multivalente contra o parvovírus felino, o herpesvírus-1, o calicivirus e a *Chlamydomphila felis*, havendo um reforço três a quatro semanas mais tarde. Animais com mais de dois meses e animais adultos, com resultados serológicos negativos para o vírus da leucose felina, e que tivessem acesso ao exterior, eram vacinados com uma vacina multivalente que, para além dos agentes contidos nas vacinas referidas anteriormente, continha uma estirpe inativada do vírus da leucose felina. Em qualquer dos casos, após a primovacinação, a revacinação era feita anualmente.

### 1.3. Clínica médica

A área de clínica médica foi dividida em diferentes especialidades, de acordo com a casuística observada durante o estágio, sendo que a frequência relativa de cada uma está indicada no Gráfico 2. Da leitura do gráfico é possível concluir que a área da gastroenterologia foi a que teve maior representatividade, seguida da dermatologia e alergologia e da infecciologia e parasitologia. As áreas de toxicologia, cardiologia e hematologia e imunologia foram as menos representadas. Por razões de organização prática, optou-se por, relativamente à área de imunologia geral, separar a alergologia, mais frequentemente relacionada com manifestações cutâneas, da imunologia não alérgica.

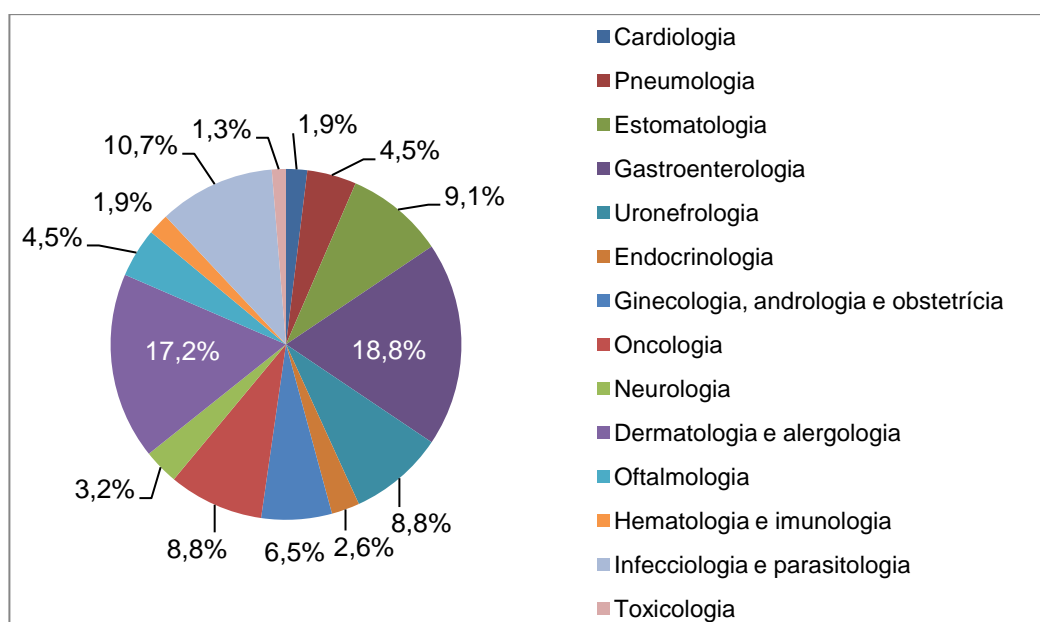


Gráfico 2 – Representação esquemática da distribuição relativa (%) das diferentes áreas afetadas à categoria “clínica médica” (n=308).

### 1.3.1. Cardiologia

A área da cardiologia foi uma das que menos casos apresentou, apenas com um total de cinco em 308 casos, sendo que três dos casos foram em felídeos e dois em canídeos (Tabela 3). Das patologias assistidas a cardiomiopatia hipertrófica (CMH) foi a que apresentou uma maior frequência (40%).

**Tabela 3 – Distribuição da casuística assistida em cardiologia, em função da entidade clínica e da espécie animal [n= 5; Fi – frequência absoluta; fr (%) – frequência relativa].**

CARDIOLOGIA	Fi	fr (%)	Canídeos	Felídeos
			Fi	Fi
Dilatação atrial idiopática	1	20	0	1
Cardiomiopatia dilatada	1	20	1	0
Cardiomiopatia hipertrófica	2	40	0	2
Efusão pericárdica	1	20	1	0
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>100</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

A CMH idiopática é a doença do miocárdio mais comum em gatos e caracteriza-se por uma hipertrofia excessiva do ventrículo esquerdo, sem dilatação<sup>(9)</sup>. Apesar das causas serem desconhecidas, uma propensão genética parece estar na base de muitos casos<sup>(9,10)</sup>. O papel das infecções virais no desenvolvimento da doença miocárdica não está ainda claro, mas pode ser importante, especialmente nas parvovirose felinas<sup>(9)</sup>.

A maioria dos gatos com CMH é assintomático e apenas identificado quando um sopro audível é descoberto em exames de rotina, havendo alguns assintomáticos sem alterações à auscultação. As radiografias torácicas podem ser normais na presença de doença ligeira a moderada, mas o alongamento da silhueta cardíaca com desvio do ápex e dilatação ventricular e atrial são frequentes (Figura 2). Uma ultrassonografia com observação do espessamento das paredes do ventrículo esquerdo incluindo os músculos papilares, é necessária para confirmar o diagnóstico, uma vez que outros exames podem não distinguir CMH de outras doenças do miocárdio<sup>(11)</sup>.



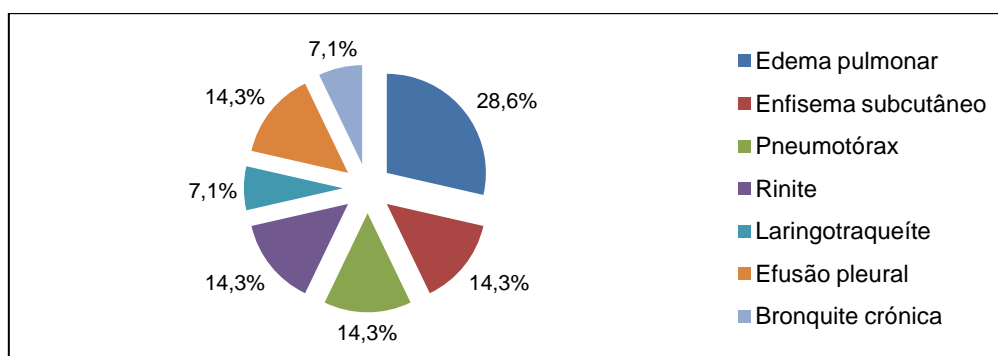
**Figura 2 – Radiografia torácica ventrodorsal de um gato com CMH, mostrando alongamento cardíaco compatível com dilatação do ventrículo esquerdo [adaptado de Bonagura (2010)<sup>(11)</sup>]**

Alguns autores referem que o tratamento dos animais assintomáticos é controverso e que os proprietários devem ser alertados de que pode não haver alterações na progressão da doença, caso optem pelo tratamento <sup>(10,11)</sup>. Mesmo animais assintomáticos têm um risco acrescido de tromboembolismo, podendo ocorrer morte súbita. No caso de animais com CMH clínica o tratamento poderá incluir fármacos como a furosemida, para facilitar a resolução do edema pulmonar cardiogénico, inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos canais de cálcio, como o diltiazem, ou beta-bloqueadores. A toracocentese deve ser feita em caso de efusão pleural <sup>(11)</sup>. O papel do pimobendan no tratamento da insuficiência cardíaca felina tem sido estudado, sendo tipicamente usado em pacientes com disfunção ventricular esquerda identificada por ecocardiografia, efusão pleural, insuficiência renal, ou edema pulmonar refratário aos diuréticos <sup>(12)</sup>. Embora sejam necessários mais estudos que determinem a dose segura e efeitos secundários expectáveis em gatos, o pimobendan parece aumentar o tempo de sobrevivência destes pacientes, quando comparado com gatos tratados sem pimobendan <sup>(13)</sup>.

A hipertrofia secundária do miocárdio também pode ocorrer, mas não é considerada CMH. O clínico deve ter em mente que outros sistemas podem estar afetados, pelo que um exame completo para avaliar a causa é mandatário, nomeadamente o doseamento de tiroxina (T4) em animais idosos com suspeita de hipertiroidismo <sup>(9)</sup>.

### 1.3.2. Pneumologia

A área da pneumologia representa 4,5% dos casos assistidos durante o estágio. Destes, 28,6% correspondem a animais que apresentavam edema pulmonar, sendo esta a entidade clínica mais representada de entre as patologias respiratórias. O Gráfico 3 mostra a distribuição dos casos observados em pneumologia segundo a entidade clínica diagnosticada.



**Gráfico 3 - Representação esquemática da distribuição relativa (%) da casuística assistida em pneumologia, em função da entidade clínica diagnosticada (n=14).**

Os canídeos foram os animais com maior número de casos. A distribuição das frequências por espécie e por patologia está apresentada na Tabela 4.

**Tabela 4 – Distribuição da casuística assistida em pneumologia, em função da entidade clínica diagnosticada e da espécie animal [n= 14; Fi – frequências absolutas; fr (%) frequência relativa].**

PNEUMOLOGIA	Fi	Canídeos	Felídeos
		fr (%)	fr (%)
Edema pulmonar	4	50,0	50,0
Enfisema subcutâneo	2	100,0	0,0
Pneumotórax	2	50,0	50,0
Rinite	2	100,0	0,0
Laringotraqueíte	1	100,0	0,0
Efusão pleural	2	50,0	50,0
Bronquite crônica	1	100,0	0,0
<b>Total</b>	14	78,6	21,4

O sistema respiratório é um dos sistemas que, por vezes, requer avaliação e tratamento em regime de emergência, uma vez que a disfunção respiratória resulta num compromisso fisiológico grave e é potencialmente fatal. A estabilização do paciente, muitas vezes, precede o procedimento de diagnóstico que, preliminarmente, pode ser baseado nos sinais clínicos, história clínica e achados do exame físico, mas que normalmente requer a utilização de exames complementares para se conseguir um diagnóstico definitivo <sup>(14)</sup>.

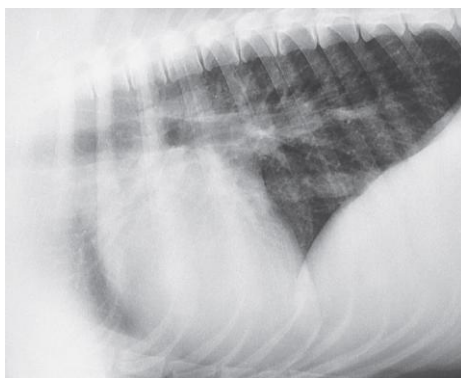
O edema pulmonar, por ter sido a patologia mais frequente em pneumologia, será alvo de um pequeno desenvolvimento teórico.

O edema pulmonar consiste na acumulação de fluidos nos espaços intersticial e alveolar. As causas mais comuns dividem-se em quatro mecanismos principais: (1) aumento da pressão hidrostática vascular, (2) redução da pressão oncótica vascular, (3) aumento da permeabilidade vascular e (4) défice da drenagem linfática. Alguns casos não se incluem nitidamente em nenhum destes mecanismos, pelo que são considerados idiopáticos <sup>(15)</sup>.

O edema pulmonar pode ser considerado cardiogénico, como resultado de um aumento da pressão hidrostática secundária a insuficiência cardíaca congestiva, ou não cardiogénico, quando é consequência de outra doença sistémica <sup>(15)</sup>. A efusão pleural é também uma consequência comum em gatos com doença cardíaca ou síndrome nefrótica <sup>(9)</sup>, tal como aconteceu no caso acompanhado durante o estágio.

A maioria dos pacientes com edema pulmonar apresenta-se com dispneia, taquipneia, tosse e hipóxia, se o comprometimento alveolar for severo. À auscultação podem ouvir-se crepitações, especialmente no final de expiração, mas os sons pulmonares podem estar reduzidos se o edema for muito severo <sup>(15)</sup>.

As radiografias torácicas, em combinação com achados do exame físico e história clínica, permitem avaliar o tipo de edema presente e aferir sobre as causas subjacentes (Figura 3).



**Figura 3 – Radiografia ventrodorsal do tórax de um cão com edema pulmonar. O padrão reticular homogêneo sugere que se trata de um edema intersticial e não alveolar [adaptado de Kealey *et al.* (2011) <sup>(16)</sup>].**

Os objetivos do tratamento são o de melhorar a oxigenação e resolver a causa subjacente. O oxigênio pode ser fornecido através de cânula nasal, máscara facial ou câmara de oxigênio <sup>(15)</sup>. A furosemida é normalmente utilizada para o alívio agudo do edema em pacientes não hipovolêmicos <sup>(9)</sup>. Broncodilatadores, como a aminofilina ou teofilina, podem ser benéficos na redução do broncoespasmo, aumento da função mucociliar e diminuição da fadiga diafragmática <sup>(15)</sup>.

### 1.3.3. Estomatologia

A área da estomatologia engloba as afeções da cavidade bucal, e correspondeu a 9,1% dos casos totais. Os felídeos representaram 82,1% dos casos em estomatologia, sendo que a gengivoestomatite foi a entidade clínica mais comum (Tabela 5). Em canídeos, a doença periodontal foi a patologia com maior representatividade, sendo que a presença de um corpo estranho (osso) na mucosa gengival e a persistência da dentição decídua tiveram apenas um caso cada.

**Tabela 5 – Distribuição da casuística assistida em estomatologia, em função da entidade clínica diagnosticada e da espécie animal [n=28; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].**

ESTOMATOLOGIA	Fi	fr (%)	Canídeos	Felídeos
			fr (%)	fr (%)
Gengivoestomatite	21	75,0	0	100,0
Doença periodontal	3	10,7	100	0,0
Ulceração da mucosa bucal	2	7,1	0	100,0
Traumatismo por corpo estranho	1	3,6	100	0,0
Persistência da dentição decídua	1	3,6	100	0,0
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>100,0</b>	<b>17,9</b>	<b>82,1</b>

A maioria dos gatos com gengivoestomatite sofria de anorexia secundária a dor à mastigação, disfagia, e halitose. O exame da cavidade bucal revelava a presença de gengivite,



frequentemente ulcerativa e, ocasionalmente, glossite e ulceração do arco palatoglossos. O tratamento inicial baseava-se em corticoterapia com acetato de metilprednisolona administrado por via subcutânea (SC) e antibioterapia de largo espectro. Os proprietários eram avisados de que o tratamento com maior sucesso passava pela extração cirúrgica dos dentes. Um dos pacientes tornou-se refratário à corticoterapia, com uma exacerbação da inflamação gengival. A recuperação pós-cirúrgica foi ineficaz e, na presença de uma anorexia marcada e não resposta a terapia anti-inflamatória e analgésica, os proprietários decidiram eutanasiar o animal.

Nos cães a doença periodontal foi identificada, sobretudo, em consultas de rotina. A destarização com extração dentária, nas situações em que o periodonto estava destruído, era sempre aconselhada. Os proprietários eram também aconselhados sobre os procedimentos e produtos disponíveis para a prevenção da instalação e progressão da doença.

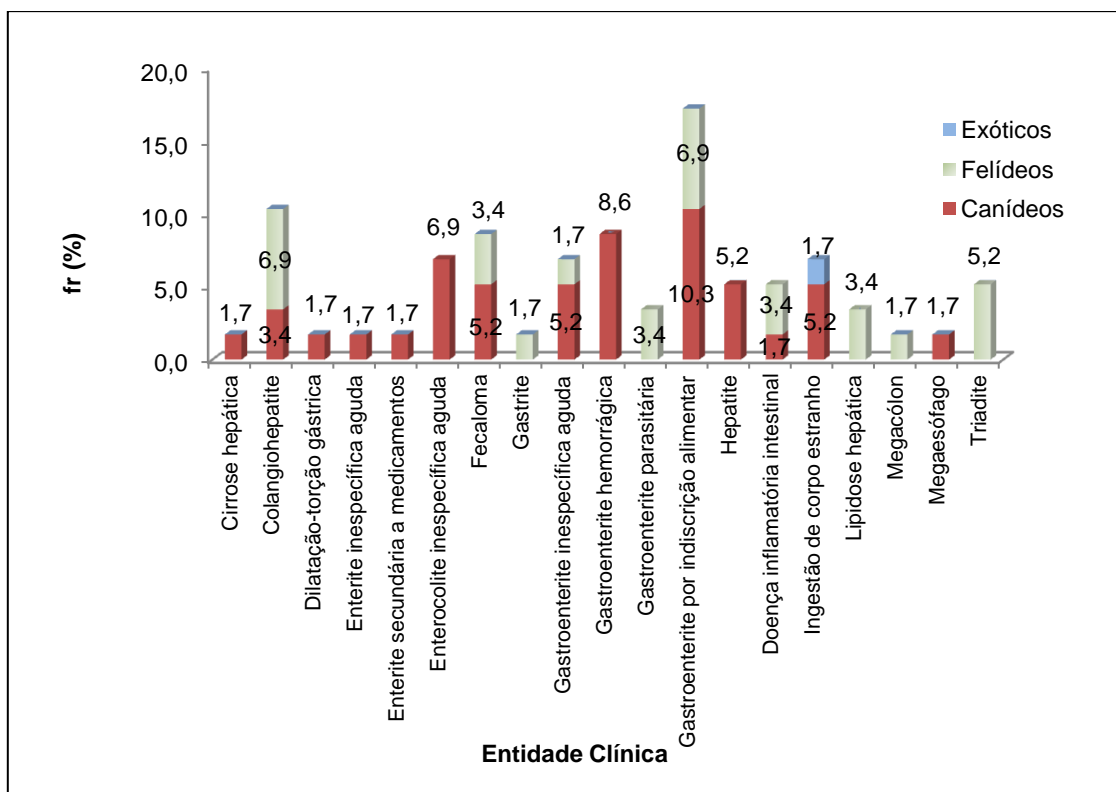
#### **1.3.4. Gastroenterologia**

Na área da gastroenterologia inserem-se todas as entidades clínicas que afetam o sistema digestivo após a cavidade bucal, incluindo as glândulas anexas. Da leitura do Gráfico 4 é possível notar que a gastroenterite por indiscrição alimentar foi a patologia mais frequente (17,2%). Como patologias menos representadas, todas com 1,7% de frequência relativa, temos a cirrose hepática, a dilatação-torção gástrica, enterite inespecífica aguda, enterite secundária a medicamentos, gastrite, megacólon e megaesófago. Nos animais sem primovacinação completa e com gastroenterite hemorrágica assumia-se que a etiologia era viral e não se efetuava, por rotina, o teste rápido para deteção de parvovírus nas fezes.

No total de 58 casos, os canídeos correspondem a 60,3%, os felídeos a 38% e os animais exóticos a 1,7%.

Os distúrbios gastrointestinais são uma das razões mais comuns de procura de assistência veterinária em medicina de animais de companhia. Nos cães, a maioria dos casos é auto-limitante e relaciona-se com indiscrições alimentares e o tratamento sintomático é, geralmente, suficiente para resolver o problema. Alguns casos em cães e muitos casos em gatos requerem investigações adicionais, ou porque há falha na resposta ao tratamento, ou porque o animal apresenta doença severa <sup>(17)</sup>.

É muito importante, num paciente com suspeita de doença gastrointestinal, a recolha de uma história clínica detalhada, uma vez que a maioria do trato gastrointestinal está inacessível ao exame físico de rotina. Um exame físico criterioso permite detetar alguma doença sistémica que possa ser responsável pelos sinais gastrointestinais, e os exames imagiológicos são muitas vezes indicados no sentido de detetar problemas potencialmente fatais que exijam procedimentos de emergência, como a dilatação-torção gástrica ou a presença de corpos estranhos gastrointestinais, que necessitem de remoção cirúrgica <sup>(17)</sup>.



**Gráfico 4 - Distribuição relativa (%) da casuística assistida em gastroenterologia, em função da entidade clínica diagnosticada e da espécie animal (n=58).**

Muitos dos animais assistidos no HVP com gastroenterite inespecífica aguda não necessitaram de internamento e responderam apropriadamente ao tratamento sintomático, que passou pela administração de antieméticos procinéticos como a metoclopramida e antiácidos como a ranitidina. Na presença de suspeita de ingestão de material estranho era efetuada uma radiografia abdominal e/ou ecografia abdominal.

A antibioterapia não é recomendada em animais com gastroenterite aguda, exceto na presença de infeção, septicémia, bacteriémia ou choque, comprometimento da função da mucosa intestinal ou evidências de imunossupressão <sup>(18)</sup>. Estas diretivas eram seguidas no HVP.

### 1.3.5. Uronefrologia

A uronefrologia é uma área de especialidade médica que se refere a todo o sistema urinário e que correspondeu a 8,8% dos casos de clínica médica, assistidos durante o estágio. Pela leitura da Tabela 6 conclui-se que a cistite idiopática e/ou doença do trato urinário inferior felino (FLUTD) foi a entidade clínica mais prevalente (29,6%), seguida da insuficiência renal crónica (IRC) (25,9%). As restantes patologias estão igualmente representadas, com 14,8% cada. Os canídeos e felídeos apresentaram o mesmo número de casos (13 casos). Apenas um animal exótico, da espécie porquinho-da-índia, se apresentou para consulta de uronefrologia, e foi-lhe diagnosticada uma infeção urinária.

**Tabela 6 – Distribuição da casuística assistida em uronefrologia, em função da entidade clínica e da espécie animal [n=27; Fi – frequência absoluta; fr (%) – frequência relativa].**

URONEFROLOGIA	Fi	fr (%)	Canídeos	Felídeos	Exóticos
			fr (%)	fr (%)	fr (%)
<b>Cistite idiopática/FLUTD</b>	8	29,6	0,0	100,0	0,0
<b>Infeção urinária</b>	4	14,8	75,0	0,0	25,0
<b>Insuficiência renal aguda</b>	4	14,8	100,0	0,0	0,0
<b>Insuficiência renal crónica</b>	7	25,9	57,1	42,9	0,0
<b>Urolitíase</b>	4	14,8	50,0	50,0	0,0
<b>Total</b>	27	100	48,1	48,1	3,8

Para além de uma anamnese completa e de um exame de estado geral cuidado, no exame clínico do animal com sinais urológicos deve ter-se em conta as alterações no volume de água ingerido, frequência e volume da micção, e possível ocorrência de hematuria. É importante distinguir disúria e polaquiúria (classicamente sinais de sistema urinário inferior) de poliúria (indicativo de problemas renais), e “poliúria” de incontinência urinária. A polidipsia é muitas vezes mais facilmente perceptível pelos proprietários do que a poliúria, e deve ser investigada. A palpação abdominal pode revelar assimetrias, alterações de forma, dor ou alterações de consistência nos rins, presença de dor abdominal, ou uma bexiga espessada, dilatada ou com massas palpáveis. A próstata e uretra pélvica devem ser avaliadas por exame retal. Um exame vaginal ou peniano avalia a presença de descargas ou massas anómalas <sup>(19)</sup>.

A doença renal crónica (DRC) é a doença renal mais comum em cães e gatos. Independentemente da causa da perda de nefrónios, a DRC caracteriza-se por lesões estruturais irreversíveis <sup>(20)</sup>. Na presença de suspeita de DRC, o clínico deve seguir uma abordagem lógica. O sistema de estadiamento da DRC, desenvolvido pela *International Renal Interest Society* (IRIS) e as recomendações de tratamento associadas auxiliam o veterinário no diagnóstico e tratamento da DRC, e facilitam a análise de dados clínicos de diferentes fontes, melhorando o conhecimento das causas, consequências e tratamentos <sup>(21)</sup>.

### **1.3.6. Endocrinologia**

Na área de endocrinologia, com 2,6% dos casos em clínica médica, (Gráfico 2) a diabetes mellitus em felinos assumiu a maior expressão (50%) seguida do hiperadrenocorticismismo (HAC) em cães (25%). As alterações da glândula da tiróide tiveram igual representatividade, com um caso, cada. As endocrinopatias foram mais prevalentes em gatos do que em cães (Tabela 7).

**Tabela 7 – Distribuição da casuística assistida em endocrinologia, em função da entidade clínica e da espécie animal [n=8; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].**

ENDOCRINOLOGIA	Fi	fr(%)	Canídeos	Felídeos
			fr (%)	fr (%)
<b>Diabetes mellitus</b>	4	50	0	100
<b>Hiperadrenocorticismo</b>	2	25	100	0
<b>Hipertiroidismo</b>	1	12,5	0	100
<b>Hipotiroidismo</b>	1	12,5	100	0
<b>Total</b>	8	100	37,5	62,5

O processo de diagnóstico em endocrinologia está muitas vezes dificultado pela inacessibilidade da maioria das glândulas endócrinas ao exame físico, com exceção da tireóide, paratiróides, e testículos. Contudo, as consequências de uma disfunção no sistema endócrino podem fazer-se sentir na função de outros órgãos ou sistemas, normalmente levando a múltiplas anomalias com um padrão característico. Ainda assim, as alterações podem ser muito subtis, especialmente quando se considera a doença endócrina como um diagnóstico diferencial de sinais tão vagos como fraqueza ou alterações de peso. Atualmente, o diagnóstico está facilitado pela existência de dados laboratoriais que o corroboram <sup>(22)</sup>.

O HAC ou síndrome de *Cushing*, está associado a uma produção excessiva de glucocorticóides e é uma das endocrinopatias mais comuns no cão, sendo raro em gatos <sup>(23)</sup>. Existem três causas primárias para o HAC em cães: excesso de secreção de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) pela hipófise (mais comum em cães de meia idade a geriátricos), neoplasia adrenocorticotrófica secretora de cortisol (mais comum em fêmeas) e excessiva administração de glucocorticóides exógenos. Existe alguma predisposição racial, com os Caniches, *Daschunds* e *Terriers* a terem alguma sobrerrepresentação <sup>(24)</sup>.

O HAC tem um início insidioso e uma progressão lenta, de meses ou anos <sup>(24)</sup>. Os sinais clínicos mais comuns incluem poliúria, polidipsia, polifagia, letargia, distensão abdominal, taquipneia, obesidade e fraqueza muscular. As manifestações dermatológicas incluem alopecia e enfraquecimento do pêlo (Figura 4) <sup>(23)</sup>.

O diagnóstico presuntivo pode ser feito com base nos sinais clínicos, avaliação clinicopatológica e exames imagiológicos, mas deve ser confirmado através de ensaios hormonais <sup>(23)</sup>. A mensuração do cortisol basal, quando usado isoladamente, não é fiável no diagnóstico de HAC, devido à natureza episódica da secreção desta hormona. O teste de estimulação da secreção da ACTH tem sido utilizado alternativamente. Este teste consiste na mensuração dos níveis de cortisol antes e uma hora após a administração de um análogo da ACTH, a cosintropina. O teste de supressão com doses baixas de dexametasona tem uma maior sensibilidade de diagnóstico, mas uma menor especificidade, tendo também a desvantagem de não distinguir HAC primário de iatrogénico <sup>(24)</sup>. A determinação do rácio cortisol:creatinina urinário tem alguma utilidade <sup>(23)</sup> especialmente quando o resultado é negativo num paciente em que as suspeitas de HAC são baixas, dado a sua reduzida especificidade

(23%) e elevada sensibilidade (75 a 100%)<sup>(25)</sup>. De uma forma geral, um diagnóstico definitivo de HAC não deve ser feito com base apenas no resultado de um ensaio ou mensuração hormonal, especialmente em cães sem os sinais clássicos de HAC ou em animais com uma doença concomitante<sup>(23)</sup>.

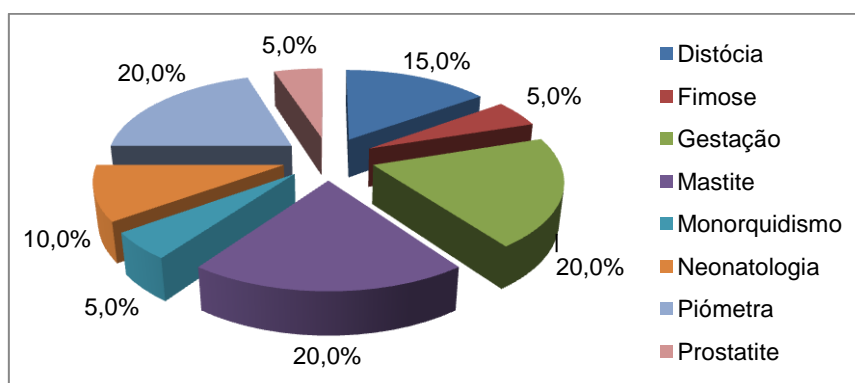


**Figura 4 – Caniche de seis anos com HAC hipofisário, com distensão abdominal, fraqueza muscular, alopecia e adelgaçamento da pele [adaptado de Herrtage (2012)<sup>(23)</sup>].**

O tratamento do HAC em cães depende da etiologia da doença, podendo passar pela administração de esteróides sintéticos sem atividade hormonal, hipofisectomia, adrenalectomia ou redução gradual da corticoterapia exógena<sup>(23)</sup>.

### 1.3.7. Ginecologia, andrologia e obstetrícia

Na área clínica de ginecologia, andrologia e obstetrícia, as principais entidades clínicas assistidas foram a gestação, a mamite e a piómetra. As alterações menos frequentes foram a fimose, o monorquidismo e a prostatite (Gráfico 5).



**Gráfico 5 - Distribuição relativa (%) da casuística assistida em ginecologia, andrologia e obstetrícia, em função da entidade clínica (n=20).**

Os canídeos foram a espécie mais representada nesta área, com um total de 75% dos casos, em contraposição com os felídeos, que constituíram 25% dos casos (tTabela 8).

O HVP possui serviço de obstetrícia e neonatologia, sendo requisitado para diagnosticar gestações, resolver distócias, proceder a cesarianas eletivas ou prestar cuidados médicos a neonatos e fêmeas em pós-parto (Figura 5).

**Tabela 8 - Distribuição da casuística assistida em ginecologia, andrologia e obstetrícia, em função da entidade clínica e da espécie animal [n=20; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].**

GINECOLOGIA, ANDROLOGIA E OBSTETRÍCIA	Fi	Canídeos	Felídeos
		fr (%)	fr (%)
Distócia	3	66,7	33,3
Fimose	1	0,0	100,0
Gestação	4	100,0	0,0
Mastite	4	100,0	0,0
Monorquidismo	1	0,0	100,0
Neonatologia	2	50,0	50,0
Piômetra	4	75,0	25,0
Prostatite	1	100,0	0,0
<b>Total</b>	20	75,0	25,0



**Figura 5 – Gata da raça Bengal e a sua ninhada em cuidados de neonatologia (fotografia gentilmente cedida por HVP).**

A piômetra refere-se a uma acumulação de material purulento no útero e é uma condição que põe em risco a vida do animal. Trata-se de uma doença crónica com uma manifestação aguda associada a uma hiperplasia endometrial quística. A patogenia da piômetra segue um padrão em duas fases. Primeiro, há um desenvolvimento da hiperplasia endometrial quística, alteração induzida hormonalmente pela progesterona produzida pelo corpo lúteo durante o diestro. O útero dominado pela progesterona fica mais suscetível a alterações proliferativas e inflamatórias e a supressão das contrações do miométrio leva à acumulação de fluidos dentro do lúmen uterino e à criação de um ambiente favorável ao crescimento bacteriano <sup>(26)</sup>.

O diagnóstico baseia-se na história pregressa, na observação de sinais clínicos durante o diestro ou após administração de progestagénios exógenos, na observação de uma descarga vulvar séptica e em evidências radiográficas e ecográficas de um útero cheio de líquido. Exames laboratoriais (hemograma, análises bioquímicas e análises de urina) são necessários para avaliação da função renal e confirmação de *sepsis* <sup>(27)</sup>.

O tratamento da piômetra deve ser rápido e agressivo, pois a septicémia e a endotoxémia podem desenvolver-se a qualquer momento. Assim que os défices de hidratação e

eletrolíticos sejam corrigidos e a antibioterapia implementada, a ovariectomia é o tratamento de eleição <sup>(27)</sup>.

### 1.3.8. Oncologia

O cancro é um problema de saúde em cães e gatos, estimando-se que um em cada quatro cães ou gatos venha a morrer da doença ou de doenças com ela relacionadas. É uma das principais causas de morte em cães e gatos geriátricos, com os tumores da pele e tecidos moles como os de maior incidência, seguido de tumores mamários <sup>(28)</sup>. No HVP os adenocarcinomas das glândulas mamárias assumiram a maior expressão, tanto em cães como em gatos, com um total de 37% dos casos (Tabela 9). Os adenomas das glândulas hepatóides surgem como a segunda neoplasia mais representada, com dois casos, que, na verdade, corresponderam a uma recidiva no mesmo animal, cujo proprietário se recusou a que fosse feita a orquiectomia.

**Tabela 9 – Distribuição da casuística assistida em oncologia, em função da entidade clínica e da espécie animal [n=27; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].**

ONCOLOGIA	Fi	fr (%)	Canídeos	Felídeos
			fr (%)	fr (%)
<b>Adenoma das glândulas hepatóides</b>	2	7,4	100,0	0,0
<b>Adenoma das glândulas sebáceas</b>	1	3,7	100,0	0,0
<b>Carcinoma espinocelular</b>	1	3,7	100,0	0,0
<b>Adenocarcinoma</b>	intranasal	1	3,7	100,0
	glândulas mamárias	10	37,0	40,0
	gástrico	1	3,7	100,0
	hipofisário	1	3,7	100,0
	mucosa gengival	1	3,7	100,0
<b>Fibrossarcoma</b>	1	3,7	0,0	100,0
<b>Linfoma multicêntrico</b>	1	3,7	0,0	100,0
<b>Mastocitoma</b>	1	3,7	100,0	0,0
<b>Neoplasia cardíaca</b>	1	3,7	100,0	0,0
<b>Neoplasia ileocecólica</b>	1	3,7	100,0	0,0
<b>Neoplasia da bolsa escrotal</b>	1	3,7	100,0	0,0
<b>Osteossarcoma</b>	1	3,7	100,0	0,0
<b>Quimioterapia</b>	2	7,4	100,0	0,0
<b>Total</b>	27	100	70,4	29,6

Foram também efetuados dois procedimentos de quimioterapia a um cão de raça *Pitbull Terrier*, que sofria de um adenocarcinoma intranasal. O animal permanecia internado durante todo o dia, para que fosse sujeito a uma fluidoterapia intravenosa agressiva, no sentido de promover a diurese, uma vez que que o fármaco quimioterápico utilizado (cisplatina) apresenta níveis de nefrotoxicidade muito altos <sup>(29)</sup>.

Um caso particularmente interessante foi o de uma cadela com uma neoplasia gengival, cuja biópsia revelou tratar-se de uma metástase de adenocarcinoma mamário, os quais tinham sido removidos por mastectomia há menos de um ano (Figura 6).

Aquando do diagnóstico em oncologia, torna-se importante fazer um estadiamento da doença. O estadiamento clínico descreve a extensão anatômica do tumor num determinado momento, tomando em conta o tamanho, o grau de penetração no órgão ou estruturas adjacentes, e se ocorreram ou não metástases, quer nos linfonodos regionais, quer em órgãos mais distantes. A importância deste estadiamento prende-se com a escolha do melhor tratamento e as perspectivas prognósticas. O estadiamento patológico oferece informações adicionais acerca do comportamento expectável do tumor e margens de segurança, aquando da exérese cirúrgica <sup>(30)</sup>.



**Figura 6 – Neoplasia gengival em cadela Retriever Labrador com 10 anos de idade (fotografia original).**

### **1.3.9. Neurologia**

Os objetivos do manejo de um animal com problemas neurológicos são: (1) confirmar que o problema é causado por lesões no sistema nervoso, (2) localizar a lesão, (3) estimar a severidade e extensão da lesão, (4) determinar a causa ou processo patológico subjacente e (5) estimar o prognóstico sem tratamento e com diferentes abordagens de tratamento. O exame neurológico é de extrema importância e deve avaliar o estado de consciência, alterações comportamentais, alterações de postura, reflexos e tônus muscular <sup>(31)</sup>.

Apesar de muitas vezes os pacientes com doenças estritamente neurológicas não apresentarem alterações hematológicas ou urinárias, um mínimo de exames complementares é sempre indicado em casos neurológicos, por forma a se detetarem doenças sistémicas que possam ter manifestações neurológicas. Assim, um hemograma, bioquímicas séricas e urianálise são sempre indicados. Após a localização da lesão, o diagnóstico citológico e/ou imagiológico podem ajudar <sup>(32)</sup>.

A área da neurologia correspondeu a 3,2% dos casos em clínica médica, com um total de 10 casos. A Tabela 10 apresenta a distribuição dos casos assistidos, de acordo com a



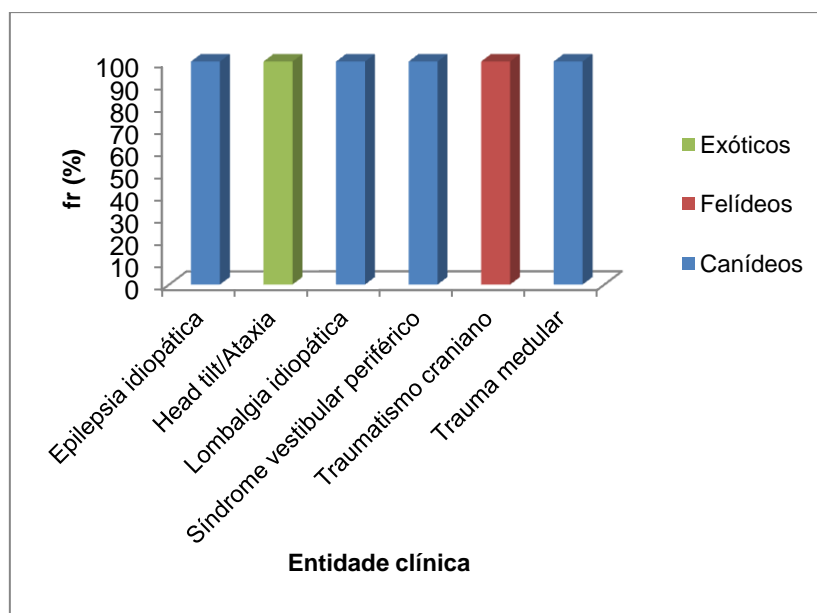
entidade clínica apresentada. A maioria dos casos resultou num diagnóstico definitivo, mas os dois casos observados em animais exóticos apenas foram classificados de acordo com os sinais clínicos, uma vez que não foi possível fazer um diagnóstico.

**Tabela 10 – Distribuição da casuística assistida em neurologia, em função da entidade clínica diagnosticada [n=10; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].**

NEUROLOGIA	Fi	fr (%)
Epilepsia idiopática	2	20
<i>Head tilt</i> /ataxia	2	20
Lombalgia idiopática	1	10
Síndrome vestibular periférica	3	30
Traumatismo craniano	1	10
Trauma medular	1	10
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100</b>

A síndrome vestibular periférica foi a entidade clínica mais representada, seguindo-se a epilepsia idiopática e o *head tilt*/ataxia. A lombalgia idiopática, traumatismo craniano e trauma medular surgem como os diagnósticos de menor expressão.

O Gráfico 6 mostra a distribuição dos casos por espécie, sendo que os canídeos foram a espécie com maior número de casos em neurologia.



**Gráfico 6 – Distribuição relativa das entidades clínicas observadas em neurologia, de acordo com a espécie animal [n=10; fr(%) – frequência relativa].**

Um animal com sinais de disfunção vestibular manifesta alterações na posição e movimento dos olhos (*nystagmus* ou nistagmo), posição da cabeça (*head tilt*) e do corpo, e

alterações no movimento voluntário (ataxia, movimentos circulares, défices proprioceptivos). O objetivo do exame neurológico é a localização da lesão como periférica ou central, sendo que, nesta última, podem ocorrer sinais de afeção do sistema nervoso central, como alterações de consciência, e o nistagmo pode ser vertical, em oposição à síndrome vestibular periférica, em que o nistagmo é sobretudo horizontal <sup>(33)</sup>. Os processos patológicos mais comuns que causam sinais vestibulares centrais são a neoplasia e a infeção/inflamação, enquanto os mais comuns em sinais vestibulares periféricos são a otite média ou interna e a síndrome vestibular idiopática <sup>(34)</sup>.

Na presença de sinais vestibulares periféricos o paciente deve ser sujeito a um exame otoscópico completo e, sempre que necessário, a exames radiográficos da bula timpânica para avaliar a presença de otite média ou interna. O tratamento depende da causa e pode passar pela administração de glucocorticóides exógenos e antibioterapia <sup>(34)</sup> preferencialmente baseada em culturas e testes de suscetibilidade a antibióticos a partir de amostras de fluido recolhidas após lavagem do canal auditivo ou por miringotomia <sup>(35)</sup>. A antibioterapia sistémica prolongada é necessária nos casos de otite média ou interna, uma vez que os produtos tópicos podem não atingir concentrações adequadas no local de infeção <sup>(35)</sup>.

### **1.3.10. Dermatologia e alergologia**

Esta categoria inclui tanto a dermatologia como a alergologia, uma vez que as duas áreas médicas são, muitas vezes, coincidentes, e a maioria dos processos alérgicos apresentam manifestações cutâneas.

Nas consultas de dermatologia e alergologia as principais manifestações clínicas referidas pelos proprietários foram o prurido, surgimento de áreas de alopecia e úlceras cutâneas de maior ou menor extensão. Pela leitura da Tabela 11 é possível observar que a otite externa aguda foi a entidade mais representada, seguindo-se a dermatite aguda. A maioria dos casos ocorreu em canídeos (41%), seguindo-se os felídeos (11%) e, por fim, os animais exóticos (1%) cuja única entidade clínica apresentada foi a dermatofitose.

A otite externa é facilmente diagnosticada pelo clínico, através da identificação de eritrema no pavilhão auricular e canal auditivo externo, associada a excessiva produção de cerúmen ou à formação de pus. O animal, muitas vezes, abana a cabeça ou coça-se, denunciando a situação. Contudo, é muito importante notar que a otite externa, numa grande maioria de casos, não é um fenómeno isolado, estando associada a outros processos subjacentes, como atopia, doenças autoimunes, presença de corpo estranho ou mesmo neoplasias <sup>(36)</sup>.

O exame otoscópico é mandatório, no sentido de avaliar a integridade da membrana timpânica, e, por vezes, os animais têm de ser anestesiados para o efeito. A recolha de material do pavilhão auricular e a observação direta ao microscópico tem, também, elevado valor

diagnóstico, permitindo identificar parasitas e inferir acerca do sobrecrecimento de populações bacterianas ou fúngicas <sup>(36)</sup>.

O tratamento é dirigido à etiologia, mas os produtos tópicos comerciais normalmente apresentam uma combinação de anti-inflamatório, antibiótico e antifúngico ou acaricida, destinados a abranger todas as causas. O número de componentes nestes produtos nunca deve ser superior a três uma vez que um aumento no número significa uma redução da concentração. Os produtos tópicos devem ser aplicados num canal auditivo limpo. Alguns animais necessitam de terapia anti-inflamatória sistémica para aliviar os sinais clínicos ou permitir um exame otoscópico apropriado <sup>(36)</sup>.

**Tabela 11 – Distribuição da casuística assistida em dermatologia e alergologia, em função da entidade clínica e da espécie animal [n=53; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].**

DERMATOLOGIA/ALERGOLOGIA	Fi	fr (%)	Canídeos	Felídeos	Exóticos
			Fi	Fi	Fi
<b>Abcesso subcutâneo</b>	2	3,8	0	2	0
<b>Dermatite alérgica alimentar</b>	1	1,9	1	0	0
<b>Angioedema facial</b>	1	1,9	0	1	0
<b>Dermatite atópica</b>	4	7,5	4	0	0
<b>Dermatite por corpo estranho interdigital</b>	1	1,9	1	0	0
<b>Dermatite alérgica à picada da pulga</b>	6	11,3	6	0	0
<b>Dermatite aguda</b>	8	15,1	7	1	0
<b>Dermatite crónica</b>	5	9,4	5	0	0
<b>Dermatite por contato</b>	1	1,9	1	0	0
<b>Dermatofitose</b>	1	1,9	0	0	1
<b>Otite crónica</b>	1	1,9	1	0	0
<b>Otite externa aguda</b>	14	26,4	8	6	0
<b>Otite por corpo estranho</b>	1	1,9	1	0	0
<b>Piodermatite</b>	5	9,4	5	0	0
<b>Reação anafilática à vacinação</b>	1	1,9	0	1	0
<b>Saculite crónica</b>	1	1,9	1	0	0
<b>Total</b>	53	100	41	11	1

O prurido é a manifestação clínica mais comum em animais com problemas dermatológicos ou alérgicos, sendo que a causa subjacente pode ser de natureza infecciosa, parasitária, imunomediada, associada a hipersensibilidade individual ou mesmo neoplásica <sup>(37)</sup>.

No exame dermatológico dos pacientes do HVP foi sempre dada importância à extensão e localização das lesões, presença de lesões primárias ou secundárias, e presença/ausência de infeções secundárias ou ectoparasitas que exigiam tratamento específico antes que o paciente pudesse ser devidamente avaliado quanto à presença de alergias, tal como referido por Logas (2003) <sup>(37)</sup>.

### 1.3.11. Oftalmologia

A área médica de oftalmologia constituiu 4,5% dos casos em clínica médica, com uma predominância de canídeos em relação aos felídeos, não tendo havido casos com animais exóticos. A Tabela 12 mostra que a entidade clínica mais prevalente foi a úlcera da córnea, seguida da conjuntivite. A anisocoria e queratoconjuntivite seca foram os diagnósticos menos frequentes.

**Tabela 12 – Distribuição da casuística assistida em oftalmologia, em função da entidade clínica e da espécie animal [n=53; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].**

OFTALMOLOGIA	Fi	fr (%)	Canídeos	Felídeos
			fr (%)	fr (%)
Anisocoria	1	7,1	0,0	100,0
Conjuntivite	5	35,7	80,0	20,0
Queratoconjuntivite seca	2	14,3	50,0	50,0
Úlcera da córnea	6	42,9	66,7	33,3
<b>Total</b>	14	100	64,3	35,7

As úlceras da córnea têm o potencial de sofrerem alterações rápidas com consequências oculares graves, pelo que, sempre que há sinais de dor ocular, tais como blefarospasmo e epífora, o processo de diagnóstico deve avaliar a presença de úlcera e a causa subjacente deve ser eliminada<sup>(38)</sup>.

O exame oftalmológico pode revelar irregularidades ou opacidades na superfície da córnea, com possibilidade de neovascularização. Testes de coloração com fluoresceína podem ser importantes na identificação de úlceras pouco evidentes e devem ser feitos para avaliação do processo de cicatrização. Os desmetocélios não têm estroma, pelo que não há aderência da fluoresceína e, no caso de suspeita da sua presença, um teste com rosa bengala deve ser efetuado<sup>(38)</sup>.

O tratamento passa pela administração tópica de antibióticos e anti-inflamatórios não esteróides. As úlceras superficiais podem ser muito dolorosas, pelo que a administração de colírios com atropina auxilia na redução dos espasmos ciliares. A utilização de anti-inflamatórios esteróides está restrita a úlceras de etiologia autoimune<sup>(38)</sup>.

### 1.3.12. Hematologia e imunologia

Nas áreas clínicas de hematologia e de imunologia foram agrupadas as patologias com etiologia no sistema hematopoiético e de natureza autoimune. Todas as entidades clínicas apresentaram a mesma frequência, com um caso cada, sendo que o maior número de casos ocorreu em cães (Tabela 13).

Tabela 13 – Distribuição da casuística assistida em hematologia e imunologia, em função da entidade clínica e da espécie animal [n=53; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

HEMATOLOGIA E IMUNOLOGIA	Fi	fr (%)	Canídeos	Felídeos
			fr (%)	fr (%)
Anemia hemolítica imunomediada	1	16,7	0	100
Artrite imunomediada	1	16,7	100	0
Hemofilia	1	16,7	100	0
Linfadenite	1	16,7	100	0
Miosite imunomediada	1	16,7	100	0
Policitémia	1	16,7	100	0
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>100</b>	<b>83,3</b>	<b>16,7</b>

### 1.3.13. Infecçiology e parasitologia

Por observação do Gráfico 7 verifica-se que a leishmaniose foi a doença com maior prevalência nas áreas de infecçiology e parasitologia, seguida da coriza felina. A dirofilariose canina, a imunodeficiência vírica felina e o tétano em cão foram as patologias menos frequentes. Os gatos foram a espécie mais acometida por doenças de natureza infetocontagiosa ou parasitária (17 casos) mas com pouca diferença em relação aos cães (16 casos).

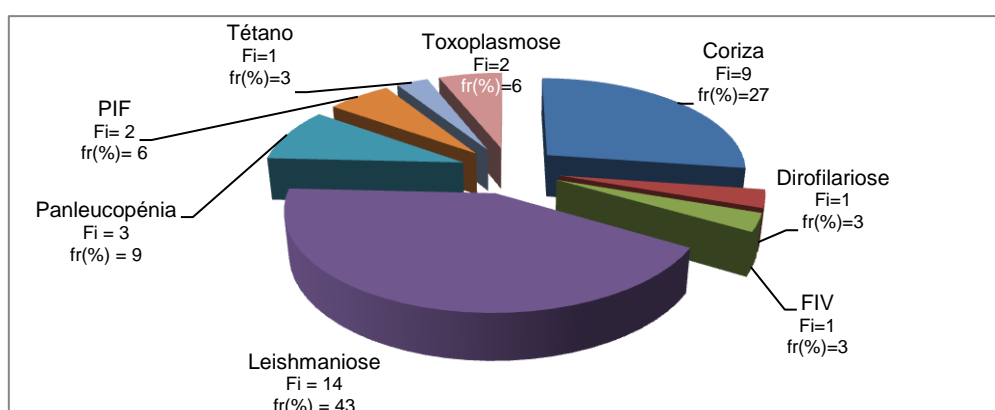


Gráfico 7 – Distribuição da casuística assistida em infecçiology e parasitologia, em função da entidade clínica [n=33; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

As doenças infetocontagiosas são de extrema importância em medicina veterinária, devido à natureza debilitante das suas consequências, mas também porque muitas têm potencial zoonótico.

A leishmaniose canina, devida ao protozoário *Leishmania infantum*, é uma zoonose potencialmente fatal para cães e humanos, considerada endémica na região de Lisboa e Setúbal, regiões de onde era originária a maioria dos pacientes do HVP. A transmissão do parasita entre hospedeiros é feita por um vetor artrópode (*Phlebotomus* sp.).

Trata-se de uma doença sistêmica que pode, potencialmente, envolver qualquer órgão ou sistema, e se manifesta através de sinais pouco específicos, sendo que as lesões cutâneas são a manifestação clínica mais comum em cães. Contudo, nalguns cães a doença renal pode ser o único achado clinicopatológico. Outros sinais comuns incluem a linfadenomegália, perda de peso, esplenomegália, febre, blefarite e conjuntivite, e epistaxe <sup>(39)</sup>.

O diagnóstico é comumente feito através de testes serológicos para detecção de anticorpos anti-*Leishmania*. Um título elevado de anticorpos confirma o diagnóstico em animais com sinais clínicos compatíveis. Todavia, a presença de um título baixo requer testes adicionais no sentido de confirmar ou excluir uma leishmaniose clínica <sup>(39)</sup>.

No HVP, o tratamento dos cães com diagnóstico confirmado seguia o esquema recomendado por Solano-Gallego *et al.* (2011) <sup>(39)</sup> e apresentado na Tabela 14.

**Tabela 14 - Protocolos de tratamento da leishmaniose canina [adaptado de Solano-Gallego *et al.* (2011) <sup>(39)</sup>]**

Princípio ativo	Posologia	Efeitos secundários
<b>Antimoniato de meglumina (Glucantime®)</b>	75-100 mg/kg uma vez por dia ou 40-75 mg/kg duas vezes por dia; duração de 4 semanas; administração subcutânea.	Potencial nefrotoxicidade Celulite/abcessos cutâneos
<b>Miltefosina (Milteforan®)</b>	2 mg/kg/dia durante 28 dias; administração <i>per os</i> .	Vômito Diarreia
<b>Alopurinol</b>	10 mg/kg, duas vezes por dia, durante 6 a 12 meses; administração <i>per os</i> .	Cálculos de xantina

Os proprietários eram informados das medidas de prevenção da doença, nomeadamente vacinação (CaniLeish®, *Virbac*), utilização de inseticidas repelentes, e administração de domperidona (Leishguard®, *Esteve*).

#### 1.3.14. Toxicologia

Na área de toxicologia, apenas foram assistidos quatro cães, dois dos quais sofreram envenenamento, um sofria de intoxicação por paracetamol e um terá tido contato com a lagarta do pinheiro (*Thaumetopoea pityocampa* Schiff). Qualquer um dos casos exigiu tratamento de emergência.

O contato com a lagarta do pinheiro é perigosa e pode ter consequência graves. Estes animais possuem cerdas contendo uma toxina, designada taumatopoina, cuja inoculação na pele ou mucosas desencadeia uma resposta inflamatória severa, que pode originar necrose. Os animais que contactam com estas cerdas apresentam-se em urgência aos CAMV com um quadro clínico geral que inclui: glossite e estomatite, a que se associam, com frequência, disfagia, sinais oculares, como a conjuntivite e queratite ulcerativa, sinais cutâneos como o angioedema facial e prurido facial intenso, tosse e dispneia devido ao edema, simples ou

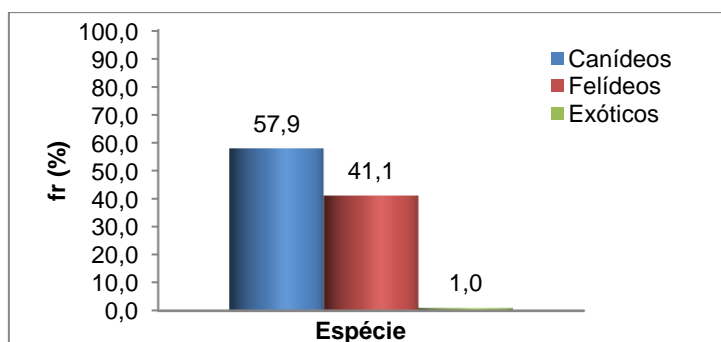
anafilático. O tratamento deve ser instituído o mais depressa possível, com administração intravenosa de glucocorticóides ou subcutânea de anti-histamínicos. A região afetada deve ser lavada abundantemente sem fricção, por forma a eliminar as cerdas sem que haja uma libertação adicional de toxina <sup>(40)</sup>.

Alguns autores recomendam a utilização de aprotonina, um inibidor das proteases com ação antifibrinolítica e que atua sobre os mediadores inflamatórios. A administração intralingual de heparina para controlar a evolução da glossite necrótica desencadeada pelos microenfartes, tem tido resultados satisfatórios <sup>(40)</sup>.

#### 1.4. Clínica cirúrgica

A clínica cirúrgica é uma área com forte expressão em medicina de animais de companhia. Durante o estágio, de entre os 699 casos assistidos, 202 (28,9%) referiram-se a casos referenciados para a especialidade de cirurgia, quer seja de forma eletiva ou em urgência. Os canídeos foram a espécie mais representada, seguindo-se os felídeos e por fim, os animais exóticos (Gráfico 8).

A participação nesta área foi muito ativa, tendo sido dada a oportunidade aos estagiários de efetuar procedimentos cirúrgicos menores, como sutura de lacerações, mas também cirurgias completas, como orquiectomias, ovariectomias (OVH), nodulectomias, mastectomias e herniorrafias, sob a supervisão de um veterinário graduado.



**Gráfico 8 – Distribuição da casuística assistida em clínica cirúrgica, em função da espécie animal [n=202; fr(%) – frequência relativa].**

A casuística da clínica cirúrgica foi dividida de acordo com o apresentado na Tabela 15. A cirurgia de tecidos moles constituiu mais de metade da casuística e as consultas de seguimento foram a segunda categoria mais frequente. Os canídeos foram a espécie que maior frequência apresentou.

Tabela 15 – Distribuição da casuística assistida em clínica cirúrgica, em função do tipo de procedimento, e segundo a espécie animal [n=202; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

CIRURGIA	Fi	fr (%)	Canídeos	Felídeos	Exóticos
			fr (%)	fr (%)	fr (%)
Cirurgia de tecidos moles	103	51,0	58,3	41,7	0,0
Ortopedia	11	5,4	54,5	45,5	0,0
Odontologia	11	5,4	36,4	54,5	9,1
Outros procedimentos cirúrgicos	12	5,9	50,0	50,0	0,0
Consultas de seguimento	65	32,2	63,1	35,4	1,5
<b>Total</b>	<b>202</b>	<b>100</b>	<b>57,9</b>	<b>41,1</b>	<b>1,0</b>

Desenvolve-se, em seguida, a casuística de cada uma das categorias, de forma sucinta.

#### 1.4.1.1. Cirurgia de tecidos moles

Na cirurgia de tecidos moles (Tabela 16) a OVH foi o procedimento com maior representatividade, tendo a distribuição por espécie sido equitativa entre cadelas e gatas. A grande maioria das OVH foram procedimentos eletivos, com exceção das cadelas ou gatas com piómetra (Tabela 8). A sutura de lacerações traumáticas foi o segundo procedimento mais frequente e variou desde lacerações menores, a casos graves requerendo intervenção de urgência. A causa mais comum de laceração traumática foi o ataque por outros animais.

Tabela 16 – Distribuição da casuística assistida na categoria “cirurgia de tecidos moles”, em função do procedimento realizado e da espécie animal [n=103; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

CIRURGIA DE TECIDOS MOLES	Fi	fr (%)	Canídeos	Felídeos
			fr (%)	fr (%)
Caudectomia	2	1,9	50,0	50,0
Cesariana	3	2,9	66,7	33,3
Enterectomia	1	1,0	100,0	0,0
Enterotomia	2	1,9	100,0	0,0
Enucleação do globo ocular	1	1,0	0,0	100,0
Gastrostomia	1	1,0	100,0	0,0
Laceração traumática	25	24,3	100,0	0,0
Laparotomia exploratória	1	1,0	100,0	0,0
Mastectomia	6	5,8	66,7	33,3
Nefrectomia	1	1,0	100,0	0,0
Nodulectomia	7	6,8	42,9	57,1
Orquiectomia	22	21,4	18,2	81,8
Ovariohisterectomia	26	25,2	50,0	50,0
Reconstrução da abertura prepucial	1	1,0	0,0	100,0
Herniorrafia umbilical	1	1,0	100,0	0,0
Toracotomia	1	1,0	100,0	0,0
Uretrostomia	2	1,9	0,0	100,0
<b>Total</b>	<b>103</b>	<b>100,0</b>	<b>58,3</b>	<b>41,7</b>



Alguns procedimentos com menor expressão incluem a enterectomia e a reconstrução do forro peniano. A primeira foi efetuada num canídeo com uma neoplasia intestinal e a segunda a um felídeo de 8 meses, com uma anomalia congénita que resultava em fimose permanente (Figura 7).



Figura 7 – Cirurgia de reconstrução do forro peniano, em gato com fimose permanente (fotografia gentilmente cedida por HVP).

#### 1.4.1.2. Cirurgia ortopédica

A cirurgia ortopédica apresentou um total de 11 casos, sendo que o procedimento mais frequente foi a osteossíntese, seguida de colocação de tala em membros fraturados. Os restantes procedimentos apresentaram a mesma frequência, tendo apenas um caso cada um (Tabela 17). A artrodese da articulação tibiotársica foi efetuada num gato que terá sofrido atropelamento, e foi sujeito também a uma osteossíntese da tibia, com fixadores externos (Figura 8).

Tabela 17 - Distribuição da casuística assistida na categoria “cirurgia ortopédica”, em função do procedimento realizado e da espécie animal [n=11; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

ORTOPEDIA	Fi	fr (%)	Canídeos	Felídeos
			fr (%)	fr (%)
Artrodese da articulação tibiotársica	1	9,1	0,0	100,0
Colocação de tala em membro fraturado	3	27,3	100,0	0,0
Mandibulectomia	1	9,1	0,0	100,0
Osteotomia proximal da ulna	1	9,1	100,0	0,0
Osteossíntese	4	36,4	50,0	50,0
Correção de rutura de ligamento cruzado	1	9,1	0,0	100,0
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>100,0</b>	<b>54,5</b>	<b>45,5</b>

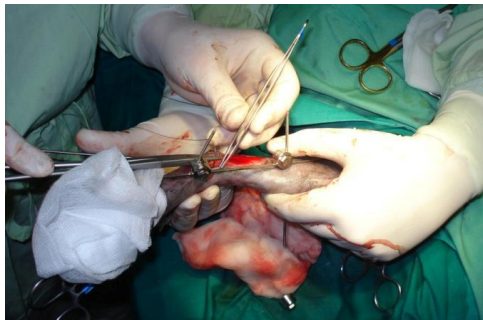


Figura 8 – Artrodese da articulação tibiotársica e osteossíntese de fratura na tíbia do membro posterior esquerdo, de um gato que sofreu atropelamento (fotografia gentilmente cedida por HVP).

### 1.4.1.3. Cirurgia ortodôntica

O Gráfico 9 representa a casuística assistida em cirurgia ortodôntica. Apenas dois tipos de procedimento foram efetuados nesta categoria, sendo que 90% corresponderam a destartarização/exodontia (Figura 9), um procedimento que em que os felídeos estiveram mais representados.

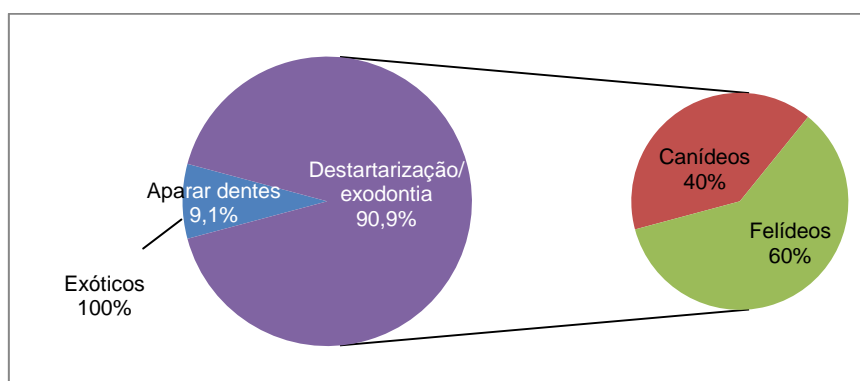


Gráfico 9 – Distribuição relativa (%) da casuística assistida na categoria “cirurgia ortodôntica”, em função do procedimento realizado e da espécie animal (n=11).

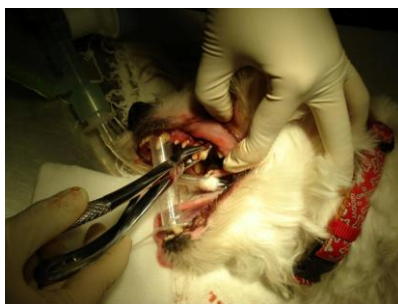


Figura 9 – Extração dentária em canídeo que se apresentou no HVP com doença periodontal e foi sujeito a destartarização e exodontia (fotografia original).

#### 1.4.1.4. Consultas de seguimento

As consultas de seguimento corresponderam a 32,2% dos casos em cirurgia e a frequência relativa de cada procedimento está apresentada no Gráfico 10.

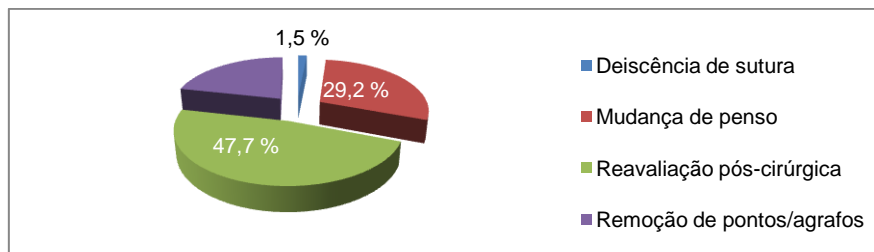


Gráfico 10 - Distribuição relativa (%) da casuística assistida na categoria “consultas de seguimento”, em função do procedimento realizado (n=65).

#### 1.4.1.5. Outros procedimentos cirúrgicos

São aqui apresentados os procedimentos cirúrgicos de menor complexidade, os quais requerem uma preparação cirúrgica do paciente, embora nem sempre tenham de ser efetuados sob anestesia geral ou local.

As biópsias foram o procedimento com maior expressão, seguindo-se a drenagem de abscessos subcutâneos e, por fim, a toracocentese. Canídeos e felídeos apresentaram a mesma frequência dentro desta categoria (Tabela 18).

Tabela 18 – Distribuição da casuística assistida na categoria “outros procedimentos cirúrgicos”, em função do procedimento realizado e da espécie animal [n=12; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

OUTROS PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS	Fi	fr (%)	Canídeos	Felídeos
			fr (%)	fr (%)
Biópsia	7	58,3	71,4	28,6
Drenagem de abscesso subcutâneo	3	25,0	0,0	100,0
Toracocentese	2	16,7	50,0	50,0
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>100</b>	<b>50,0</b>	<b>50,0</b>

#### 1.5. Outros procedimentos

Existem procedimentos que, não estando afetos a uma área médica em particular, são apresentados de forma independente.

A Tabela 19 apresenta a casuística desta categoria, sendo possível observar que os procedimentos de hematologia e serologia foram os mais frequentes (55,5%), seguindo-se os exames imagiológicos e os procedimentos ecoguiados (24,1%). O eletrocardiograma foi o procedimento menos acompanhado.

Tabela 19 – Distribuição da casuística respeitante a procedimentos diversos, em função do procedimento realizado e da espécie animal [n=339; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

OUTROS PROCEDIMENTOS	Fi	Canídeos	Felídeos	Exóticos
		fr (%)	fr (%)	fr (%)
Eletrocardiograma	2	0,0	100,0	0,0
Entubação nasoesofágica	5	40,0	60,0	0,0
Eutanásia	12	75,0	16,7	8,3
Fisioterapia e acupuntura	7	100,0	0,0	0,0
Hematologia e serologia	188	55,3	44,7	0,0
Imagiologia/procedimentos ecoguiados	82	68,3	30,5	1,2
Punção aspirativa por agulha fina	3	100,0	0,0	0,0
Transfusão sanguínea	3	66,7	33,3	0,0
Urianálise	37	37,8	59,5	2,7
<b>Total</b>	<b>339</b>	<b>58,1</b>	<b>41,0</b>	<b>0,9</b>

### 1.5.1. Hematologia e serologia

Os procedimentos hematológicos e serológicos constituem uma ferramenta essencial na avaliação de um paciente em medicina veterinária. Os estagiários eram encorajados a participar nas recolhas de sangue, nos procedimentos de análise e na interpretação dos resultados. Os hemogramas, bioquímicas séricas e testes rápidos eram feitos no próprio HVP, sendo os restantes exames enviados para laboratórios externos.

Da leitura da Tabela 20 é possível notar que os hemogramas e bioquímicas séricas foram, tal como seria de esperar, os exames mais realizados. O doseamento de fármacos foi efetuado numa cadela com saculite crónica tratada com ciclosporina.

Tabela 20 - Distribuição da casuística respeitante a procedimentos de hematologia e serologia, em função espécie animal [n=188; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

HEMATOLOGIA E SEROLOGIA	Fi	fr (%)	Canídeos	Felídeos
			fr (%)	fr (%)
Bioquímicas séricas	90	47,9	51,1	48,9
Doseamentos hormonais	9	4,8	66,7	33,3
Doseamento de ácidos biliares	1	0,5	100,0	0,0
Doseamento de fármacos	1	0,5	100,0	0,0
Hemograma	71	37,8	57,7	42,3
Serologia de doenças infecciosas e parasitárias	14	7,4	64,3	35,7
<i>fTLi Snaptest</i>	2	1,1	0,0	100,0
<b>Total</b>	<b>188</b>	<b>100</b>	<b>55,3</b>	<b>44,7</b>

### 1.5.2. Imagiologia e procedimentos ecoguiados

Os exames imagiológicos mais frequentes foram a radiografia e a ecografia (Tabela 21). Ambos podem ser usados como meio complementar de diagnóstico, ou como auxiliar de outros procedimentos. A título de exemplo a ultrassonografia foi utilizada em procedimentos como cistocentese ou pericardocentese, e a radiografia como auxiliar após introdução de tubo nasoesofágico e após cirurgia ortopédica.

**Tabela 21 - Distribuição da casuística respeitante a imagiologia e procedimentos ecoguiados, em função do procedimento realizado e da espécie animal [n=82; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].**

Imagiologia e procedimentos ecoguiados	Fi	fr (%)	Canídeos	Felídeos	Exóticos
			fr (%)	fr (%)	fr (%)
Cistocentese	2	2,4	0,0	100,0	0,0
Ecocardiografia	8	9,8	50,0	50,0	0,0
Ecografia abdominal	20	24,4	80,0	20,0	0,0
Pericardiocentese	2	2,4	100,0	0,0	0,0
RX abdominal	10	12,2	80,0	20,0	0,0
RX articulação coxofemoral	2	2,4	100,0	0,0	0,0
RX pélvico	2	2,4	100,0	0,0	0,0
RX cervical	2	2,4	100,0	0,0	0,0
RX coluna vertebral	3	3,7	66,7	33,3	0,0
RX corpo inteiro	2	2,4	0,0	50,0	50,0
RX crânio	1	1,2	100,0	0,0	0,0
RX MA	7	8,5	71,4	28,6	0,0
RX MP	6	7,3	66,7	33,3	0,0
RX torácico	15	18,3	53,3	46,7	0,0
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>100</b>	<b>68,3</b>	<b>30,5</b>	<b>1,2</b>

### III. Monografia

A diabetes mellitus é uma síndrome metabólica associada a defeitos na produção e/ou acção da insulina, sendo uma das endocrinopatias mais comuns em gatos. A monografia que se segue pretende fazer uma revisão bibliográfica atualizada deste tema, antes da apresentação de um caso clínico de diabetes mellitus num gato, observado durante o estágio no HVP.

#### 1. O pâncreas endócrino

O pâncreas é uma glândula anatomicamente relacionada com o duodeno, estômago e fígado, na porção dorsal da cavidade abdominal (Figura 10) <sup>(41)</sup>. Nos cães e gatos é composto por dois lobos (direito e esquerdo) e um pequeno corpo central <sup>(42)</sup>. O lobo esquerdo relaciona-se com a curvatura menor do estômago e o lobo direito corre ao longo do duodeno descendente. A embriogénese determina que possam existir algumas diferenças individuais, sendo que a maioria dos gatos apresenta apenas um ducto pancreático que se funde com o ducto biliar antes de entrar no duodeno através da papila duodenal maior. Contudo, em aproximadamente 20% dos gatos existe também um ducto biliar acessório <sup>(43)</sup>.

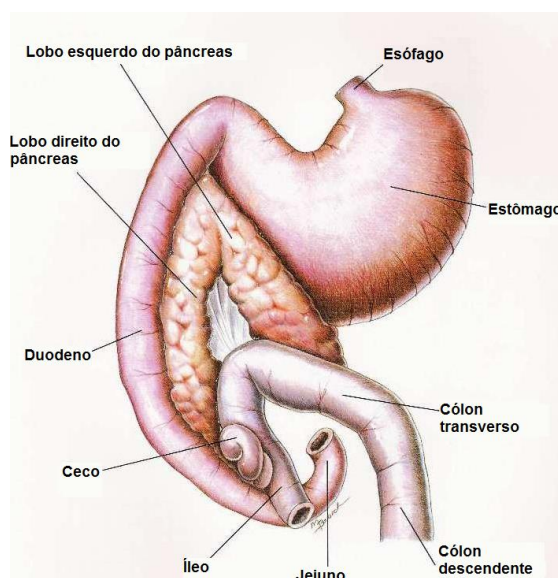


Figura 10 - Representação esquemática das relações anatómicas topográficas do pâncreas normal, em felinos [adaptado de Hill's (2006) <sup>(44)</sup>].

O pâncreas apresenta uma porção exócrina, com funções digestivas, tamponantes, absorptivas, antibacterianas e tróficas para a mucosa intestinal <sup>(43)</sup>, e uma porção endócrina composta pelos ilhéus de Langerhans, pequenos aglomerados celulares dispostos entre as porções exócrinas <sup>(45)</sup> que compõem 1% a 2% do parênquima <sup>(43)</sup> e cuja função é a secreção de hormonas com funções diversas. As propriedades histológicas das diferentes células permitem

a sua classificação em: células alfa, secretoras de glucagon; células beta, secretoras de insulina e amilina; células delta, secretoras de somatostatina; e células F secretoras de polipéptido pancreático <sup>(45,46)</sup>. Alguns outros péptidos ou hormonas produzidos nos ilhéus de Langerhans foram também identificados, tais como a hormona libertadora de tireotrofina (TRH), hormona adrenocorticotrófica (ACTH), péptido relacionado com o gene da calcitonina, colecistoquinina, gastrina e pancreastatina, e cujas funções podem participar na regulação da função dos ilhéus <sup>(46)</sup>.

O suprimento sanguíneo do pâncreas é feito, no lobo esquerdo, por ramos da artéria esplénica, podendo também haver envolvimento de ramos das artérias hepática comum e gastroduodenal. No lobo direito os principais vasos têm origem nas artérias pancreático-duodenal cranial e caudal <sup>(42)</sup>. Pensa-se que a vascularização interna do pâncreas apresenta um sistema porta que leva o sangue dos ilhéus para os ácinos, sugerindo que as hormonas dos ilhéus possam ter uma função importante na regulação do pâncreas exócrino <sup>(47)</sup>.

Os ilhéus de Langerhans possuem inervação autónoma simpática e parassimpática que influenciam a libertação das hormonas pancreáticas <sup>(46)</sup>.

## **1.1. Fisiologia do pâncreas endócrino**

### **1.1.1. Insulina**

#### **1.1.1.1. Estrutura e biossíntese**

A insulina é a mais importante hormona participante na homeostasia da glucose. É uma hormona polipeptídica com duas cadeias (A e B) unidas por duas pontes dissulfeto. A cadeia A é composta por 21 aminoácidos e a cadeia B por 30. Esta hormona apresenta uma estrutura altamente conservada em termos evolutivos, sendo que poucas diferenças existem entre espécies. A insulina canina e porcina têm a mesma sequência e diferem da insulina humana em apenas um resíduo aminoácido, e da felina em três. Esta última, por sua vez, difere da bovina em apenas um aminoácido <sup>(48)</sup>.

A síntese de insulina inicia-se no retículo endoplasmático rugoso (RER) das células  $\beta$ , a partir de onde é depois transportada para o aparelho de Golgi, onde é armazenada em grânulos ligados à membrana. No RER a pré-proinsulina é convertida em proinsulina, pela remoção de um fragmento peptídico. A restante molécula sofre alterações conformacionais de dobragem, formando-se as pontes dissulfeto e dando origem à proinsulina. O segmento peptídico, designado péptido C, facilita a dobragem da prohormona e é libertado antes da secreção, transformando a proinsulina em insulina <sup>(49)</sup>. A insulina atravessa a lâmina basal das células  $\beta$  e os capilares fenestrados para atingir a circulação sanguínea <sup>(50)</sup>.

Quantidades equimolares de insulina e péptido C são libertadas aquando da desgranulação, pelo que este tem sido usado, em humanos, como índice da função das células  $\beta$  em pacientes recebendo insulina exógena <sup>(50)</sup>. Estudos com modelos animais para a diabetes mellitus (DM) tipo 1 demonstraram que o péptido C apresenta, também, uma influência benéfica

na prevenção de anomalias estruturais e funcionais no rim, nervos periféricos e sistema nervoso central <sup>(51)</sup>.

### 1.1.1.2. Regulação da secreção da insulina

As células  $\beta$  respondem a diversos nutrientes presentes na circulação sanguínea, incluindo a glucose, outros monossacáridos, aminoácidos e ácidos gordos. Contudo, o fator regulador mais importante na secreção da insulina é a concentração de glucose sanguínea num mecanismo de retroalimentação positiva <sup>(46)</sup>.

A glucose entra nas células  $\beta$  através de um transportador proteico membranar, designado GLUT2. O GLUT2 é o único transportador de glucose expresso pelas células  $\beta$  e é expresso, embora numa menor extensão, no fígado, rins, células absorptivas intestinais e alguns neurónios. Ao contrário do GLUT4, expresso pelas células musculares e adipócitos, a difusão facilitada da glucose via GLUT2 é independente da insulina. Adicionalmente, a proteína apresenta uma baixa afinidade pelo substrato, pelo que não se encontra saturada em concentrações fisiológicas de glucose no sangue, assegurando um rápido influxo de glucose para o interior das células  $\beta$  <sup>(52,53)</sup>. Nos rins e intestino a glucose entra nas células por transporte ativo acoplado com o sódio <sup>(54)</sup>.

Dentro das células  $\beta$  a glucose é fosforilada pela glucocinase, impedindo a sua saída da célula, e sofre metabolização em piruvato, para produzir adenosina trifosfato (ATP) (Figura 11). A primeira fase da transdução de sinal nas células  $\beta$  é a cascata de concentrações crescentes de metabolitos, começando pela glucose através do piruvato e, finalmente, através do ATP e outros nucleótidos. A segunda fase do sinal de transdução é elétrica. A ligação entre as duas fases é feita por um canal de potássio <sup>(53)</sup>.

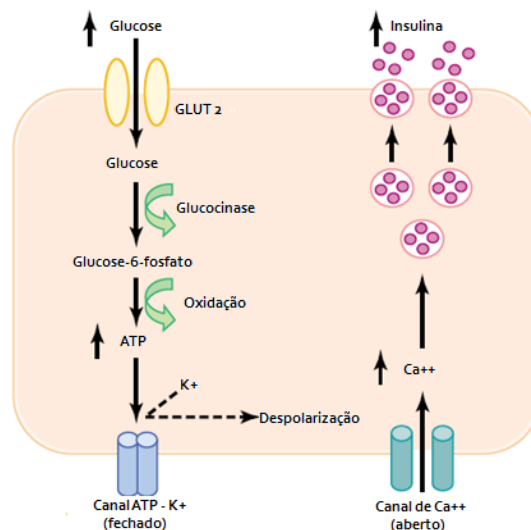
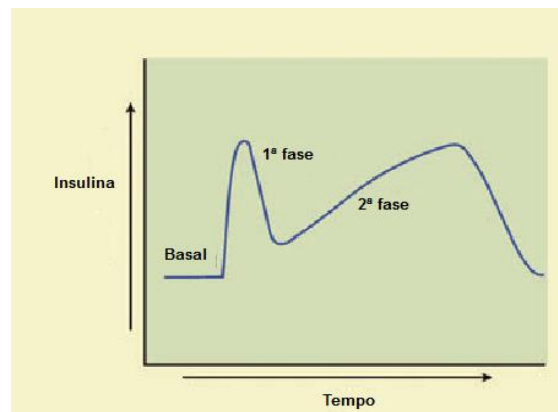


Figura 11 – Representação esquemática da liberação de insulina desencadeada pela ligação da glucose ao recetor GLUT2, nas células  $\beta$  do pâncreas [adaptado de Guyton e Hall (2006) <sup>(54)</sup>].



O aumento no rácio entre ATP e adenosina difosfato (ADP) conduz ao fecho dos canais de potássio sensíveis ao ATP, prevenindo a saída destes iões da célula. Isto, por sua vez, causa a despolarização da membrana o que ativa a abertura de canais de cálcio voltagem-dependentes, que permitem a entrada de cálcio na célula e a consequente fusão das vesículas contendo insulina com a membrana das células  $\beta$ . A insulina é então libertada na circulação sanguínea, por exocitose <sup>(46,53)</sup>.

A secreção de insulina segue uma cinética bifásica (Figura 12). A primeira fase é uma fase transitória, que envolve a libertação de insulina das vesículas que estão imediatamente disponíveis para serem libertadas <sup>(55,56)</sup>, e a segunda uma fase sustentada dependente da presença de metabolitos. Quando há depleção das vesículas imediatamente disponíveis, há recrutamento de novas, através de modificações químicas das vesículas situadas próximo da membrana celular <sup>(56)</sup>. A necessidade de sofrer estas reações preparatórias tornam este o passo limitante da exocitose de insulina <sup>(52)</sup>.



**Figura 12 – Resposta bifásica da secreção de insulina em resposta a um bolus intravenoso de glicose [adaptado de Reusch *et al.* (2010) <sup>(46)</sup>].**

A glicose administrada oralmente exerce um efeito segregatogo maior do que a administração de glicose pela via intravenosa, um fenómeno que se deve ao chamado efeito das incretinas <sup>(46)</sup>. As incretinas são hormonas libertadas pelo intestino, na circulação sanguínea, em resposta à ingestão de alimentos, modulando, assim, a secreção de insulina na presença de alguns nutrientes. A este efeito atribui-se até 50% da insulina libertada após ingestão de glicose. Estas hormonas têm importantes ações adicionais como a inibição da libertação de glucagon e somatostatina, manutenção da massa de células  $\beta$ , retardamento do esvaziamento gástrico e sensação de saciedade <sup>(57)</sup>. As mais importantes incretinas são o polipéptido inibitório gástrico (GIP), também conhecido como polipéptido insulínico dependente de glicose, e o péptido 1-tipo glucagon (GLP-1) <sup>(46)</sup>.

Outras hormonas que influenciam a secreção de insulina incluem o glucagon, a hormona de crescimento, o cortisol e, em menor extensão, a progesterona e os estrogénios. A importância dos efeitos estimuladores destas hormonas é que a sua secreção prolongada aumenta o risco de desenvolvimento de DM (54). A amilina, hormona que inibe a ingestão de

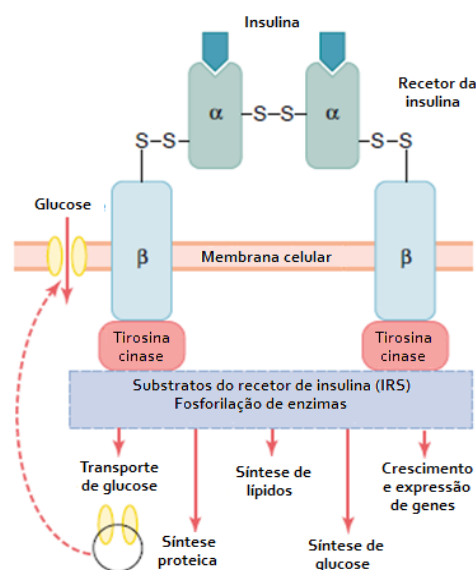
alimento, modula a libertação de glucagon e atrasa o esvaziamento gástrico. Os seus efeitos metabólicos e ação direta podem estar envolvidos no desenvolvimento da DM do tipo 2, em humanos e felinos <sup>(46)</sup>.

As células  $\delta$  dos ilhéus de Langerhans secretam somatostatina, também conhecida como hormona inibidora da libertação da hormona de crescimento, cuja ação direta sobre as células  $\beta$  causa inibição da secreção de insulina <sup>(54)</sup>.

O sistema nervoso autónomo tem também um efeito modulador sobre a libertação de insulina, sendo os estímulos vagais estimulantes e os simpáticos inibitórios <sup>(46)</sup>.

### 1.1.1.3. Ações da insulina

Os principais órgãos alvo para a insulina são o músculo, o tecido adiposo e o fígado. Para iniciar as suas ações nas células alvo, a insulina liga-se e ativa o recetor membranar específico. Trata-se de uma proteína tetramérica, composta por duas unidades  $\alpha$  e duas unidades  $\beta$  <sup>(46,54)</sup>. Na verdade, o recetor membranar para a insulina é um recetor ligado a enzima do tipo tirosina cinase, sendo que é a sua ativação e não a insulina em si, o que desencadeia os efeitos subsequentes (Figura 13).



**Figura 13 – Representação esquemática da cascata de reações desencadeada pela insulina, após ligação ao seu recetor, nos tecidos periféricos [adaptado de Guyton e Hall, 2006 <sup>(54)</sup>].**

A ligação da insulina às subunidades  $\alpha$  desencadeia a atividade tirosina cinase das subunidades  $\beta$  através de autofosforilação, o que, por sua vez, causa a fosforilação de outras enzimas intracelulares incluindo as do chamado grupo "substrato do recetor de insulina" (IRS) <sup>(54)</sup>. Estas são moléculas mediadoras que funcionam como intermediário entre a insulina e uma complexa rede de moléculas intracelulares <sup>(46)</sup>, ativando algumas enzimas enquanto desativam outras, direcionando a maquinaria metabólica intracelular para produzir o efeito desejado no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas <sup>(54)</sup>.

As ações fisiológicas da insulina são complexas e estão convenientemente divididas em ações rápidas, intermédias e retardadas <sup>(50)</sup>. Sendo a principal hormona anabólica do organismo, desvia o metabolismo no sentido do armazenamento de glucose como glicogénio, aminoácidos como proteínas e ácidos gordos como triglicéridos (Tabela 22) <sup>(46)</sup>.

Segundos após a ligação da insulina aos seus recetores iniciam-se as ações rápidas: aumento do transporte de glucose, aminoácidos, potássio e fosfatos para o interior das células sensíveis à hormona <sup>(50,54)</sup>. Na ausência de insulina, cerca de 90% dos transportadores da glucose sensíveis à insulina encontram-se sequestrados em vesículas intracelulares. Na presença de insulina as vesículas fundem-se com a membrana celular e inserem os transportadores, permitindo a entrada de glucose. Quando o estímulo da insulina diminui, os transportadores sofrem endocitose e permanecem no citoplasma até novo estímulo providenciado pela ligação da insulina ao seu recetor. O exercício é também um fator estimulante para a expressão do GLUT4 no sarcolema, de forma independente da insulina, provavelmente associado ao aumento do cálcio citosólico aquando da contração muscular. Este mecanismo assegura que a glucose entra nas células musculares em alturas de maior demanda energética <sup>(58,59)</sup>.

**Tabela 22 – Efeito da insulina em vários tecidos periféricos [adaptado de Ganong (2003) <sup>(50)</sup>].**

<b>Tecido adiposo</b>	Aumento do aporte de glucose
	Aumento da síntese de ácidos gordos
	Aumento da síntese de glicerol fosfato
	Aumento da deposição de triglicéridos
	Ativação da lipoproteína lipase
	Aumento do aporte de K <sup>+</sup>
	Inibição da lipase sensível a hormonas
<b>Músculo</b>	Aumento do aporte de glucose
	Aumento da síntese de glicogénio
	Aumento do aporte de aminoácidos
	Aumento da síntese proteica
	Redução do catabolismo proteico
	Redução da libertação de aminoácidos gluconeogénicos
	Aumento do aporte de cetonas
	Aumento do aporte de K <sup>+</sup>
<b>Fígado</b>	Redução de cetogénese
	Aumento da síntese proteica
	Aumento da síntese lipídica
	Redução da libertação de glucose devido à diminuição da gluconeogénese e aumento da glicogenólise
<b>Geral</b>	Aumento do crescimento celular

Minutos depois iniciam-se as ações intermédias: estimulação da síntese proteica e inibição da proteólise; ativação de enzimas glicolíticas e da glicogénio sintase, promovendo a síntese de glicogénio no tecido muscular e fígado; inibição da gluconeogénese através da redução da disponibilidade de aminoácidos e inibição das enzimas gluconeogénicas <sup>(46,50)</sup>.

As ações retardadas relacionam-se com o metabolismo lipídico: ativação das enzimas piruvato desidrogenase e acetil-CoA carboxilase para promoção da síntese de ácidos gordos a partir do acetil-CoA; aumento da atividade da lipoproteína lípase, que promove a entrada dos ácidos gordos no tecido adiposo, e inibição da lipólise por inibição da lipase <sup>(46)</sup>.

## **2. Diabetes mellitus**

### **2.1. Classificação**

A DM constitui um grupo de doenças metabólicas caracterizadas pela hiperglicémia resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina <sup>(60)</sup>. Em cães e gatos tem sido classificada de acordo com a classificação para humanos, baseada no processo etiopatogénico <sup>(46)</sup>. Vários processos patogénicos estão envolvidos no desenvolvimento da DM e variam desde a destruição autoimune das células  $\beta$ , com conseqüente deficiência na produção de insulina, até alterações que resultam na resistência à sua ação. Segundo a *American Diabetes Association* a classificação mais recente distingue quatro tipos desta síndrome <sup>(60)</sup>.

A DM do tipo 1 (DMT1), antigamente definida como diabetes mellitus insulino dependente (DMID) ou diabetes juvenil, resulta da destruição autoimune, mediada por células-T, das células  $\beta$  do pâncreas. Existe uma forte predisposição genética, embora exista envolvimento de fatores ambientais pouco definidos no desenvolvimento deste tipo de doença, que é caracterizada pela presença de autoanticorpos contra ilhéus de Langerhans, ácido glutâmico descarboxilase e tirosina fosfatase IA-2. Existe um subgrupo de DM do tipo 1, designada idiopática, que apresenta uma forte componente hereditária, sem evidência de autoimunidade <sup>(46)</sup>.

A DM do tipo 2 (DMT2), antes denominada diabetes mellitus não insulino dependente (DMNID), envolve mecanismos de resistência à ação da insulina, associada a deficiência relativa na produção desta hormona. Em humanos o risco de desenvolvimento deste tipo de DM aumenta com a idade, obesidade e falta de exercício físico <sup>(46,60)</sup>. A disfunção das células  $\beta$  é essencial no desenvolvimento da DMT2, sendo característica a perda da primeira fase da secreção de insulina, induzida pela glucose <sup>(46)</sup>.

Uma terceira categoria é designada “outros tipos específicos de diabetes” (OTDM), e anteriormente era denominada de DM secundária ou do tipo 3. Nesta categoria estão incluídas etiologias tão diversas como doenças que lesionem o pâncreas (pancreatite, carcinoma pancreático e pancreatectomia), causas tóxicas de lesão das células  $\beta$  (estreptozotocina ou reações raras a diuréticos tiazídicos, glucocorticóides e hormonas da tiróide), causas genéticas que resultem na falência das células  $\beta$  ou insulinoresistência e DM associada a outras doenças endócrinas (hiperadrenocorticism, acromegália e glucagonoma) <sup>(60,61)</sup>.

A quarta e última categoria refere-se à diabetes mellitus gestacional (DG)<sup>(60)</sup>, definida como a DM que é diagnosticada durante a gestação e que, se persistir após a gestação, é reclassificada como um dos outros tipos de DM<sup>(61)</sup>. Esta categoria tem sido considerada de pouca importância em medicina veterinária e até recentemente era apenas equiparada à DM associada ao diestro em cadelas<sup>(46)</sup>. Existem, contudo, relatos de casos de DM ocorrendo durante a gestação em cadelas<sup>(62)</sup>.

Mesmo em humanos, atribuir um tipo de DM a cada paciente depende das circunstâncias apresentadas no momento do diagnóstico e, em muitos indivíduos, a condição observada nem sempre se adequa a uma única categoria. Por isso, para o clínico e para o paciente, é menos importante atribuir uma categoria a cada caso do que perceber a patogênese da hiperglicemia e tratá-la eficazmente<sup>(60)</sup>. Em medicina veterinária o desafio é ainda mais complicado, uma vez que a história familiar raramente é conhecida e a apresentação clínica normalmente não é útil para a diferenciação dos tipos 1 e 2 de DM, especialmente em gatos. Por outro lado, testes secretagogos de insulina e doseamento de autoanticorpos não são, normalmente, efetuados. Por estas razões, muitos veterinários continuam a classificar a DM em cães e gatos como DMID e DMNID, com base na necessidade ou não de administração de insulina exógena no controlo da glicémia. Contudo, esta classificação também não satisfaz todas as situações, uma vez que, especialmente em gatos, pode haver alternância entre estados insulino dependentes e não insulino dependentes<sup>(45)</sup>. Os diferentes critérios utilizados no diagnóstico da DM em humanos e gatos pode ajudar a justificar, pelo menos em parte, a variação de proporções de pacientes com DM2 controlados sem recorrer a insulino terapia exógena. Em humanos, o diagnóstico é feito com base numa concentração sérica de glucose em jejum superior a 126 mg/dL, um valor recomendado devido ao aumento significativo na incidência de anomalias microvasculares (tal como a retinopatia) quando a glicémia excede estes valores. Na maioria dos gatos o diagnóstico é feito quando os sinais clínicos se tornam evidentes, o que acontece quando a glicémia excede a capacidade de reabsorção renal de glucose (234-288 mg/dL). O efeito da concentração sérica de glucose entre os 126 mg/dL e o limiar de reabsorção renal não foi ainda estudado em gatos. Se os gatos fossem classificados como diabéticos utilizando os mesmos critérios que os humanos seria provável que uma maior proporção de gatos fosse considerado verdadeiramente não insulino dependente<sup>(61,63)</sup>.

## **2.2. Etiopatogenia da diabetes mellitus**

A DM é uma das doenças endócrinas mais diagnosticadas em cães e gatos<sup>(64)</sup>. No gato, ao contrário dos cães, ainda não foram detetados anticorpos contra os ilhéus de Langerhans, pelo que se conclui que a destruição autoimune, característica da DM1, não parece ser um fator preponderante na etiologia da DM felina<sup>(65)</sup>. Contudo, existem casos relatados em que se observaram evidências histológicas de destruição autoimune das células  $\beta$ , em gatinhos<sup>(66,67)</sup>. Já foram reconhecidas, nesta espécie, DM similares a vários tipos de DM

humana, sendo que o mais comum é a DMT2 <sup>(61)</sup>. Uma pequena minoria de gatos diabéticos apresenta DM classificada como OTDM <sup>(64)</sup>.

A suscetibilidade à DMT2 em humanos tem uma base genética e dados preliminares indicam que o mesmo ocorre em gatos <sup>(61,64)</sup>, estando raças como o gato Burmês sobrerrepresentadas, com uma incidência que pode ascender a 1:50, comparando com uma incidência de menos de 1:200 nas restantes raças de gatos domésticos <sup>(68)</sup>. Aquela raça apresenta, ainda, mais de 10% da progenia afetada. Apesar destas evidências, os fatores genéticos que predisõem os gatos à DM são ainda desconhecidos <sup>(61)</sup>. Um estudo recente com gatos Burmeses, demonstrou que estes apresentavam um padrão de expressão de genes semelhante ao exibido por gatos domésticos obesos, padrão este sugestivo de possíveis alterações no metabolismo lipídico, por comparação com padrões genéticos já estudados em humanos, como fatores de risco para a DMT2. Este estudo sugere que os gatos Burmeses apresentam uma propensão genética para a desregulação do metabolismo lipídico, o que pode predispor ao desenvolvimento de DM com o envelhecimento <sup>(69)</sup>. Dados majoritariamente obtidos de gatos domésticos da América do Norte e gatos Burmeses na Austrália identificaram a obesidade, idade avançada, sexo masculino, gonadectomia e tratamento farmacológico, como fatores de risco para o desenvolvimento da DM <sup>(64)</sup>.

Na patogenia da DMT2 é importante o conceito de sensibilidade à insulina, definido como a eficácia de uma determinada concentração desta hormona em reduzir a glicémia. Quando a sensibilidade à insulina se reduz, ou seja, ocorrendo insulinoresistência nos tecidos periféricos, é necessária uma maior quantidade da hormona para manter uma concentração de glucose sérica abaixo do limiar que despoleta a secreção de insulina pelas células  $\beta$  <sup>(61)</sup>. A insulinoresistência é, portanto, a condição patológica na qual a resposta à insulina se encontra diminuída, afetando a entrada e utilização de glucose nos tecidos periféricos, de onde resulta hiperinsulinémia compensatória, aumento da gliconeogénese e consequente hiperglicémia persistente (intolerância à glucose) <sup>(70)</sup>. Mesmo que, em pacientes com esta forma de DM, os níveis de insulina aparentem ser normais ou elevados, seria de esperar que o aumento da glicémia observada resultasse num aumento ainda maior de insulina, caso as células  $\beta$  funcionassem normalmente <sup>(60)</sup>. Nos indivíduos saudáveis as células  $\beta$  respondem à necessidade acrescida de insulina através de mecanismos de hiperplasia e hipertrofia. A DM clínica na DMT2 é o resultado da falência das células  $\beta$  resultante na incapacidade de uma resposta secretora adequada perante uma necessidade acrescida na presença de insulinoresistência <sup>(61)</sup>.

As causas de insulinoresistência são classificadas dependendo se há interferência na disponibilidade da insulina para se ligar ao seu recetor (pré-recetor), na ligação da insulina ao recetor (recetor) ou na transdução do sinal após ligação com o recetor (pós-recetor). Muitos fatores contribuem para a resistência à insulina e incluem genótipo, obesidade, inatividade física, drogas, doença, hiperglicémia e género <sup>(64)</sup>.

A sensibilidade à insulina tem uma grande variação individual em gatos, mas é menor em machos e está reduzida na obesidade, esta última sendo o fator mais importante no aparecimento de insulinoresistência tanto em humanos como em felinos<sup>(71)</sup>. Em gatos, estudos revelaram que, por cada quilograma de ganho de peso, a perda de sensibilidade à insulina aumentava em 30%<sup>(72)</sup>. Por outro lado, gatos com peso e tolerância à glicose normais, mas com uma sensibilidade à insulina abaixo dos valores médios, apresentam um risco acrescido de desenvolvimento de intolerância à glicose, aquando do ganho de peso<sup>(71)</sup>. A obesidade está associada a uma resistência reversível à insulina, produzindo alterações tanto na secreção como na ação da hormona. Em gatos obesos a primeira fase da secreção de insulina está significativamente reduzida ou ausente, enquanto a segunda fase está aumentada em comparação com animais com peso normal<sup>(73,74)</sup>.

A obesidade é responsável pela redução da sensibilidade à insulina através de vários mecanismos, incluindo alterações nas hormonas secretadas pelo tecido adiposo (adipocinas) e através de mediadores inflamatórios sistémicos. Duas das mais importantes adipocinas envolvidas no desenvolvimento de insulinoresistência são a adiponectina e a leptina<sup>(61)</sup>.

A leptina é um importante regulador da massa adiposa corporal, tendo um papel importante no controlo do apetite, redução do metabolismo energético, aumento da lipólise e redução da lipogénese<sup>(72,73)</sup>. Esta hormona é secretada pelo tecido adiposo em resposta a alterações no balanço energético e atua no hipotálamo para regular a ingestão de alimento e os mecanismos neuroendócrinos que controlam o gasto energético<sup>(75)</sup>. A sua concentração está positivamente correlacionada com a massa adiposa corporal<sup>(73)</sup> e encontra-se aumentada em gatos obesos, havendo um decréscimo quando se observa redução de peso<sup>(72)</sup>. Adicionalmente, a leptina relaciona-se positivamente com o grau de resistência à insulina em gatos, independentemente do grau de adiposidade<sup>(71)</sup>.

Das mais de 100 adipocinas conhecidas atualmente, a adiponectina é particularmente importante na patogénia da DM<sup>(61)</sup>. Esta citocina é sintetizada exclusivamente pelos adipócitos, tanto em humanos como em gatos<sup>(75)</sup> e sabe-se que aumenta a sensibilidade à insulina, através de diferentes mecanismos, como a ativação da proteína cinase ativada pela adenosina monofosfato (AMPK), inibição de enzimas essenciais à gluconeogénese, aumento da oxidação de ácidos gordos no músculo e fígado e redução da resposta inflamatória<sup>(72,73)</sup>. A adiponectina encontra-se diminuída em humanos obesos<sup>(76)</sup> o que está associado a uma capacidade reduzida da insulina em induzir a fosforilação dos resíduos de tirosina dos seus recetores<sup>(73)</sup>. Estudos indicam que o mesmo ocorre em gatos obesos, o que sugere que a hipoadiponectinémia está relacionada com a fisiopatologia da resistência à insulina e da DM em gatos<sup>(72,75)</sup>.

Outras adipocinas são secretadas pelo tecido adiposo em concentrações aumentadas, na presença de obesidade. Muitas são mediadores inflamatórios, incluindo interleucinas como o fator de necrose tumoral (TNF). Estas hormonas diminuem os efeitos intracelulares da insulina, através do aumento da fosforilação dos IRS, que medeiam os efeitos da insulina após a sua

ligação com os recetores no músculo e tecido adiposo <sup>(77,78)</sup>. Ao reduzir a ação da insulina, estas adipocinas proinflamatórias estão envolvidas na diminuição da sensibilidade à insulina <sup>(61)</sup>.

Num indivíduo normal, à medida que a sensibilidade à insulina é reduzida a sua secreção aumenta <sup>(79)</sup>. Esta compensação secretora falha quando as células  $\beta$  se tornam incapazes de aumentar a produção de insulina. A exaustão das células  $\beta$  (estado em que as reservas de insulina estão temporariamente esgotadas devido a hipersecreção), secundária a uma hiperfunção crónica, em parte devido a *stress* oxidativo que em última instância resulta em apoptose, tem sido usada como explicação da falência das células  $\beta$  em indivíduos insulinoresistentes <sup>(64)</sup>. Contudo, esta explicação simplista falha em explicar os casos de gatos insulinoresistentes que não evoluem para o estado diabético. Da mesma forma, a DMT2 parece não ocorrer de todo em cães, apesar de exibirem graus semelhantes de resistência à insulina. Isto pode sugerir que a insulinoresistência, por si só, não causa DM mas realça indivíduos com estados iniciais de falência das células  $\beta$ , provavelmente devido a outros processos patológicos <sup>(61)</sup>. Teorias acerca desta falha compensatória incluem lesão dos ilhéus, pela deposição de substância amilóide e uma variante da hipótese de deposição amilóide, designada hipótese dos oligómeros tóxicos; glucotoxicidade, lipotoxicidade ou ambos; espécies reativas de oxigénio (ERO); e citocinas inflamatórias <sup>(61)</sup>.

O termo amilóide é reconhecido como uma acumulação de cadeias proteicas, cuja estrutura funcional se perdeu, formando monómeros com a conformação de folhas  $\beta$ , não funcionais, insolúveis e resistentes à degradação por proteases. Adicionalmente há uma afinidade acrescida para o recrutamento de maiores quantidades destas proteínas de conformação anormal, resultando na deposição de mais material amilóide. Os depósitos de amilóide no pâncreas, situados apenas no tecido pancreático endócrino, em humanos e em gatos, têm origem na amilina ou polipéptido amilóide dos ilhéus (PPAI), uma hormona de secreção normal das células  $\beta$  co-secretada com a insulina <sup>(80)</sup> e envolvida no controlo da adiposidade, no esvaziamento gástrico, na homeostasia da glucose e noutras funções metabólicas <sup>(81)</sup>. As funções autócrinas de controlo da própria célula  $\beta$  têm especial importância, uma vez que o PPAI parece ter efeitos antagónicos sobre a secreção de insulina, estimulando a secreção basal e suprimindo a secreção em condições em que esta se encontra aumentada <sup>(81)</sup>. A secreção de PPAI está, ainda, significativamente aumentada em gatos e humanos com resistência à insulina <sup>(61)</sup> e, em estados hiperglicémicos, excede a secreção de insulina revelando uma dissociação entre secreção de PPAI e insulina quando elevados níveis de glucose são atingidos <sup>(82)</sup>. Adicionalmente, em gatos, existem evidências de que o aumento de secreção de PPAI pelas células  $\beta$  precede a deposição de amilóide e a DM <sup>(83)</sup>. Desta forma, não é de estranhar que a deposição de amilóide nos ilhéus seja uma característica quase universal em indivíduos com DMT2 <sup>(84)</sup>. O papel do PPAI no desenvolvimento deste tipo de DM parece ainda reforçado pelo facto de a sua estrutura em cães (espécie em que a DMT2 não foi relatada) ser diferente à que ocorre em humanos e em gatos, não formando folhas  $\beta$  <sup>(61)</sup>. De facto, a estrutura do PPAI é altamente conservada entre espécies, com exceção dos resíduos



20-29, região responsável pelas propriedades amiloidogénicas da proteína, e que é igual em humanos e gatos, mas diferente em cães <sup>(85,86)</sup>. Contudo, algumas situações fazem com que a teoria da deposição de amilóide não explique a patogenia da DMT2 completamente. Por um lado, o simples achado de amilóide dos ilhéus não reflete a severidade ou probabilidade de desenvolvimento de DM, não havendo correlação direta entre o grau de deficiência de secreção de insulina e a quantidade de amilóide presente nos ilhéus. Por outro lado, todas as células dos ilhéus de Langerhans estão expostas à amilóide, mas apenas as células  $\beta$  vêem a sua função diminuída <sup>(61)</sup>. As células  $\alpha$ , pelo contrário, aumentam a sua função, facto que é refletido pelo aumento da produção de glucagon na DMT2 <sup>(50)</sup>.

O papel da amilóide em indivíduos em que existe destruição dos ilhéus é evidenciado por alterações ultraestruturais, designadamente de destruição membranar <sup>(86)</sup>. A hipótese dos oligómeros tóxicos assemelha-se à teoria da deposição de amilóide, com exceção de que a forma tóxica de proteínas amiloidogénicas não é a amilóide extracelular fibrillar, mas oligómeros não fibrilares intracelulares <sup>(86,87,88)</sup>. As fibrilhas de amilóide intracelular desencadeiam a morte celular através da “resposta às proteínas não dobradas”, uma resposta celular que tem como propósito a otimização do funcionamento do RER aumentando a capacidade deste em dobrar correctamente as proteínas e degradar as proteínas mal conformadas ou agregadas <sup>(88)</sup>. O *stress* a que o RER fica sujeito na presença de uma sobreprodução de amilóide nas células  $\beta$  desencadeia as vias intracelulares de apoptose reduzindo a massa de células  $\beta$  disponíveis para a produção de insulina <sup>(61)</sup>.

A hipótese da glucolipototoxicidade postula que níveis cronicamente elevados de glucose e de ácidos gordos livres (AGL) afetam adversamente a função das células  $\beta$ , contribuindo para a degradação da secreção de insulina na DMT2 <sup>(89)</sup>. A hiperglicémia e a hiperlipidémia crónicas contribuem para alteração do microambiente do RER, o que despoleta a apoptose através da resposta às proteínas não dobradas e da lesão oxidativa resultante da formação de espécies reativas de oxigénio (ERO) na presença de excesso de glucose e AGL. Em humanos, é atualmente aceite que os efeitos combinados das hiperglicémia e hiperlipidémia explicam melhor os resultados deletérios sobre a função das células  $\beta$  <sup>(90)</sup>. Em estudo realizado com 10 gatos, em que se utilizaram infusões de glucose ou de lípidos, de forma a se obter concentrações sanguíneas próximas do nível encontrado em gatos diabéticos não tratados, os resultados foram diferentes. A hiperlipidémia, ao contrário da hiperglicémia, não revelou efeitos nocivos sobre os níveis basais de insulina ou na secreção de insulina induzida pela glucose. Da mesma forma, os elevados níveis de AGL circulantes não tiveram efeito sobre a apoptose ou proliferação células  $\beta$ . Contudo, o protocolo de infusão pode ter influenciado o resultado uma vez que foi utilizada uma maior proporção de ácido oléico em relação a ácido palmítico, o primeiro podendo ter efeitos protetores em relação aos efeitos do segundo <sup>(91)</sup>. É importante notar, também, que o grau de hiperlipidémia foi proporcionalmente menor do que o grau de hiperglicémia, o que faz com que a comparação seja difícil. É, portanto, possível, que o grau de lesão sobre as células  $\beta$  tivesse sido maior caso tivessem sido utilizadas concentrações

maiores de lípidos infundidos. Adicionalmente, o efeito combinado da hiperglicémia com a hiperlipidémia não foi estudado, sendo necessário mais estudos neste sentido, uma vez que o conceito de lipotoxicidade é muitas vezes considerado relevante na presença de glucotoxicidade <sup>(91)</sup>. Não obstante, fica comprovado que os gatos são suscetíveis à toxicidade da glucose e um bom controlo glicémico é importante para a remissão da DM nesta espécie. A glucotoxicidade desempenha um papel no desenvolvimento ou manutenção da deficiência na secreção de insulina em gatos com DMT2, embora alguns autores refiram que seja pouco provável que represente um mecanismo primário no desenvolvimento da doença, já que implica que a secreção de insulina deverá estar afetada antes do aparecimento da glucotoxicidade <sup>(61)</sup>. No entanto, os mesmos autores referem que excesso de glucose e ácidos gordos dentro da célula  $\beta$  resulta num aumento da oxidação destes substratos, com a potencial formação de ERO.

O *stress* oxidativo é um dos mediadores da glucotoxicidade no interior das células e a concentração de glucose intracelular nas células  $\beta$  está relacionada com as variações extracelulares. A glucose é necessária para manter o fluxo glucolítico e o rácio ATP:ADP envolvido na sinalização da secreção de insulina. Contudo, a hiperglicémia crónica ou excessiva resulta na produção de ERO. O *stress* oxidativo leva à perda da expressão do gene da insulina e da secreção de insulina estimulada pela glucose. Por outro lado, a hiperglicémia aumenta a biossíntese de proinsulina ativando a resposta às proteínas não dobradas. A acumulação de proteínas de conformação anormal, no lúmen do RER, gera mais ERO e contribui para a quantidade total produzida durante estados hiperglicémicos, culminando na apoptose da célula  $\beta$  <sup>(88)</sup>. Esta teoria falha em explicar por que razão apenas os gatos, e não os cães, desenvolvem DMT2, mas pode explicar o mecanismo, através do qual há progressão da morte das células  $\beta$  em indivíduos com DM <sup>(61)</sup>.

A inflamação desencadeada por processos autoimunes tem um papel conhecido no desenvolvimento da DMT1, mas existem evidências da existência de processos inflamatórios na DMT2, demonstrado pela presença de infiltrados inflamatórios em gatos <sup>(92)</sup> e humanos, e pela produção de citocinas e fibrose nos ilhéus de Langerhans em humanos com DMT2 <sup>(61)</sup>. As citocinas podem ser produzidas tanto a nível local, tal como a interleucina-1 produzida pelas células  $\beta$  em resposta a excesso de nutrientes, como a nível sistémico pelo tecido adiposo, especialmente na presença de obesidade (interleucinas, TNF, proteína C reativa, haptoglobina e fibrinogénio). Estas citocinas proinflamatórias afetam a função das células  $\beta$  e podem desencadear a apoptose. Embora não tenham, até à data, sido efetuados estudos que comprovem estes mecanismos em gatos, a semelhança entre DMT2 felina e humana permite inferir que o mesmo pode ocorrer nas duas espécies <sup>(61)</sup>.

Outras causas de insulinoresistência que não apenas a obesidade incluem doenças concomitantes, em particular o hiperadrenocorticism <sup>(93)</sup>, que normalmente resultam numa DM altamente insulinoresistente com a necessidade de administração de elevadas doses de insulina exógena <sup>(61)</sup>. O excesso de glucocorticóides (endógenos ou exógenos) tal como

acontece no hiperadrenocorticismo conduz a insulinoresistência, devido ao aumento da gluconeogénese hepática, redução da utilização da glucose pelos tecidos periféricos e redução da afinidade do recetor da insulina. A DM insulinoresistente é uma complicação em 80% dos gatos com hiperadrenocorticismo <sup>(93)</sup>.

A acromegalia resulta de um aumento da secreção da hormona de crescimento (GH), normalmente devido a um tumor da hipófise. O excesso de GH resulta no aumento da secreção do fator de crescimento insulínico tipo 1 (IGF-1) pelo fígado e tecidos periféricos, causa insulinoresistência, intolerância à glucose, hiperglicémia e DM. A GH parece causar um defeito pós-recetor na ação da insulina ao nível dos tecidos periféricos. Apesar de ser uma condição considerada rara, estudos recentes sugerem que a acromegalia pode ser uma causa mais comum de insulinoresistência do que anteriormente reconhecido <sup>(93)</sup>, com estudos a reportarem prevalências de 25 a 33% em gatos diabéticos <sup>(94)</sup>.

A pancreatite é uma das causas possíveis de DM. A inflamação e fibrose do pâncreas exócrino pode, acidentalmente, causar danos no pâncreas endócrino. Nestes casos a DM está normalmente associada a sinais de enterite e colangiohepatite <sup>(61)</sup>.

Existem evidências que sugerem que o glucagon desempenha um papel importante no início e manutenção dos estados hiperglicémicos em animais e humanos diabéticos, facto que contribui para a hiperglicémia persistente. Estudos clínicos demonstraram que a administração de glucagon provoca apenas elevações ligeiras e passageiras nos níveis de glucose e insulina, em indivíduos normais. Contudo, em pacientes diabéticos, a resposta à ação do glucagon está grandemente aumentada, o que sugere que a ação do glucagon é diabetogénica, apenas em situações em que há deficiência de insulina. Este facto pode explicar a hiperglucagonémia encontrada em pacientes diabéticos, mesmo na presença de hiperglicémia <sup>(95)</sup>, e um possível mecanismo de resistência das células  $\alpha$  à ação da insulina parece estar na origem desta desregulação na DMT2 <sup>(96)</sup>.

## **2.3. Complicações agudas da diabetes mellitus em gatos**

### **2.3.1. Cetoacidose diabética e síndrome hiperosmolar hiperglicémica**

A cetoacidose diabética (CAD) e a síndrome hiperosmolar hiperglicémica (SHH) são duas complicações agudas da DM, que estão interrelacionadas e que requerem uma intervenção de emergência <sup>(97,98)</sup>. A CAD é definida como a condição em que há hiperglicémia, glicosúria, cetonémia e cetonúria, na presença de acidose metabólica ( $\text{pH} < 7$ , bicarbonato  $< 15$  mmol/L). A SHH é definida como hiperglicémia severa ( $> 600$  mg/dL) e hiperosmolaridade ( $> 320$  mOsm/kg),  $\text{pH} > 7,3$ , sem cetonémia ou cetonúria significativas ou detetáveis <sup>(99)</sup>. Apesar da fisiopatologia da CAD ser melhor conhecida do que a da SHH, ambas envolvem uma redução na concentração efetiva de insulina circulante associada a um aumento na concentração de hormonas contrarreguladoras (glucagon, catecolaminas, cortisol e hormona de crescimento) <sup>(100)</sup>. O organismo aumenta a produção de hormonas contrarreguladoras em resposta a uma série de patologias e fatores de *stress*, sendo comum ao paciente com CAD ou SHH a

apresentação de uma disfunção concorrente como pancreatite, infecção, insuficiência renal ou distúrbio hormonal <sup>(98,99)</sup>.

A fisiopatogenia de ambos os distúrbios está esquematizada na Figura 14. Quando há deficiência em insulina a hiperglicémia desenvolve-se como resultado de três processos: aumento da gluconeogénese, aumento da glicogenólise e deficiência na utilização da glucose pelos tecidos periféricos <sup>(100)</sup>. O aumento da produção hepática de glucose resulta do aumento da disponibilidade de precursores tais como aminoácidos (alanina e glutamina com origem numa proteólise acelerada e síntese proteica reduzida), lactato (resultante do aumento da glicogenólise muscular) e glicerol (com origem na lipólise aumentada), e do aumento da atividade de enzimas gluconeogénicas potenciado pelos níveis acrescidos das hormonas contrarreguladoras <sup>(97,99,101)</sup>. Tanto na CAD como na SHH a hiperglicémia causa uma osmose diurética devido a glicosúria, que resulta em perda de água e eletrólitos, hipovolémia, desidratação e redução da taxa de filtração glomerular, o que aumenta a severidade da hiperglicémia <sup>(100)</sup>. Apesar da elevada concentração de glucose sérica associada a insulinopénia, as células não conseguem utilizar a glucose como substrato energético. Todavia, a maioria das células consegue utilizar os AGL como fonte de energia, pelo que, a curto prazo, o desvio do metabolismo no sentido da oxidação dos AGL surge como uma alternativa energética benéfica <sup>(99)</sup>. Desta forma, a falta de glucose e insulina nos tecidos periféricos levam à ativação das vias lipolíticas, com aumento do glicerol e dos AGL. Estes AGL são captados pelo fígado, onde podem ser convertidos em triglicéridos, metabolizados no ciclo dos ácidos tricarbóxicos, ou oxidados para produzir energia com a consequente produção de corpos cetónicos (CC). A oxidação dos AGL leva à produção de acetoacetato que, na presença de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADH), pode ser reduzido em  $\beta$ -hidroxibutirato. A acetona forma-se por descarboxilação espontânea do acetoacetato. Na DM não complicada, a produção de triglicéridos predomina e a pequena quantidade de CC produzidos é completamente metabolizada para produzir energia <sup>(54)</sup>. Na DM descompensada, a taxa de produção de CC pode exceder a capacidade de utilização, resultando em cetonémia e cetose <sup>(46,50)</sup>. O acetoacetato e  $\beta$ -hidroxibutirato são aniões dos ácidos acetoacético e  $\beta$ -hidroxibutírico. Os iões de hidrogénio destes ácidos são tamponados até que a capacidade tamponante não consiga acompanhar a elevada taxa de produção. Nesta altura desenvolve-se acidose que, numa tentativa de libertar dióxido de carbono e aumentar o pH sanguíneo, estimula uma respiração rápida e profunda, denominada respiração de Kussmaul <sup>(50)</sup>. A acetona, embora presente em elevadas concentrações, não contribui para a acidose uma vez que, ao contrário das outras duas cetonas, não se dissocia. É depois excretada lentamente pelos pulmões gerando o típico "hálito a acetona" dos pacientes com CAD <sup>(54)</sup>.

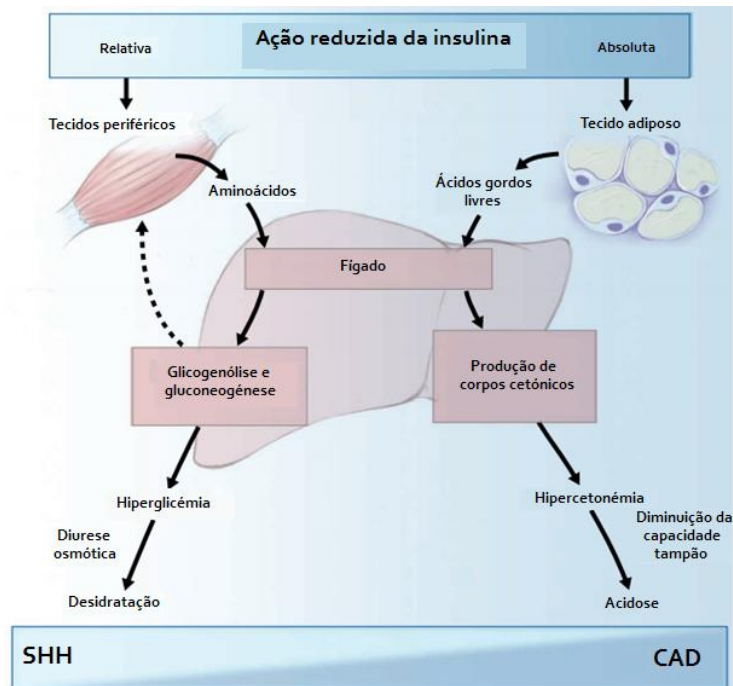


Figura 14 – Representação esquemática da fisiopatogenia da cetoadicose diabética (CAD) e da síndrome hiperosmolar hiperglicêmica (SHH) [adaptado de Chiasson *et al.* (2003)<sup>(101)</sup>].

Os cetóácidos contribuem para a osmose diurética e, associados à falta de ingestão de água e perdas devido a vômito e diarreia, contribuem também para a desidratação. A azotémia pré-renal resulta da redução do volume intravascular, e o declínio na taxa de filtração glomerular causa a acumulação de glicose e cetóácidos a uma taxa acelerada, contribuindo para o agravamento do estado clínico. Para manter a eletroneutralidade, os cetóácidos carregados negativamente são excretados em associação com iões positivos como o sódio, potássio, magnésio e cálcio, o que resulta em distúrbios eletrolíticos<sup>(54)</sup>.

A patogenia da SHH é semelhante mas pensa-se que a presença de pequenas quantidades de insulina e resistência hepática ao glucagon inibem a lipólise, prevenindo a cetose. Concentrações mais baixas de GH foram também documentadas em pacientes com SHH<sup>(98)</sup>. A perda de fluidos parece ser mais acentuada do que na CAD, provavelmente devido ao facto de a SHH ser uma complicação com um carácter menos agudo, que leva a uma maior redução do volume intravascular e taxa de filtração glomerular, com a consequente hiperglicémia exacerbada. Em combinação com doença renal crónica, comum na maioria dos pacientes com SHH, há uma maior perda de água do que de sódio, o que resulta em hiperosmolaridade<sup>(102)</sup>.

## 2.4. Complicações crônicas da diabetes mellitus em gatos

### 2.4.1. Neuropatia diabética

A neuropatia diabética (ND) é uma das complicações crônicas mais comuns em gatos diabéticos, com uma prevalência de cerca de 10% em gatos com DMID <sup>(103)</sup>. Os sinais clínicos de neuropatia num gato diabético incluem fraqueza muscular dos membros posteriores, capacidade de saltar diminuída, postura plantígrada (Figura 15), atrofia muscular, especialmente das porções distais dos membros posteriores, reflexos diminuídos, défices nas reações posturais e irritabilidade à manipulação dos membros posteriores <sup>(103,104,105)</sup>. Os sinais clínicos podem progredir e incluir os membros anteriores <sup>(103)</sup>.



**Figura 15 - Gato com postura plantígrada devido a neuropatia diabética [fotografia retirada de Rand e Marshall (2004) <sup>(105)</sup>]**

As causas de ND parecem relacionar-se diretamente com a hiperglicémia <sup>(104)</sup>. Anomalias nos testes eletrofisiológicos são consistentes com desmielinização dos nervos motores e sensoriais periféricos, e incluem uma diminuição na velocidade de condução nervosa e das amplitudes do potencial de ação muscular. A condução nervosa sensorial não é tão afetada como a motora e os membros torácicos tendem a ser menos afetados que os pélvicos <sup>(104)</sup>. A desmielinização resultante da lesão das células de Schwann é a responsável pelos sinais iniciais de ND (fraqueza e redução da capacidade de salto) e a degeneração axonal é identificada em gatos mais severamente afetados (postura plantígrada) <sup>(103)</sup>.

A hiperglicémia ativa numerosas vias metabólicas, conhecidas por serem integradas pela produção mitocondrial de ERO mediada pela hiperglicémia. Associadas ao *stress* oxidativo, estas vias ativam fatores de transcrição que resultam em neuroinflamação e alterações vasculares <sup>(106,107)</sup>. Uma alteração na atividade da via dos polióis desempenha um papel importante no aparecimento da ND em gatos <sup>(104)</sup>. Esta via consiste em duas reações consecutivas: primeiro a glucose é reduzida em sorbitol, pela enzima aldose redutase, e, em seguida, o sorbitol é oxidado para produzir frutose, pela enzima sorbitol desidrogenase. A aldose redutase está presente na retina, células de Schwann e papilas renais, e a acumulação de polióis, designadamente o sorbitol, tem sido implicada, em pacientes humanos, na patogenia das cataratas, retinopatia, nefropatia e neuropatia <sup>(103)</sup>. Um estudo recente com gatos com ND, mostrou que as concentrações de glucose e de frutose se encontravam aumentadas oito e 12

vezes, respetivamente, sendo que o sorbitol não se encontrava em concentrações significativamente aumentadas. Estes dados sugerem que não é a acumulação de sorbitol, mas sim a atividade aumentada da sorbitol desidrogenase e, portanto, aumento do fluxo da via dos polióis, que funciona como mecanismo base de lesão nervosa que conduz à ND <sup>(104)</sup>. Por outro lado, a ativação da via dos polióis pela hiperglicémia resulta na depleção do mioinositol, um precursor das polifosfo-inositinas, constituintes das membranas plasmáticas. O mioinositol é um elemento chave em muitas funções celulares nervosas e a sua depleção correlaciona-se com uma redução da condução nervosa <sup>(108)</sup>. O papel de outras anomalias metabólicas, como a glicosilação da mielina, na patogenia da ND em gatos permanece por determinar <sup>(103)</sup>, mas já foi demonstrado que alterações microvasculares endoneurais participam na patogenia da ND nestes animais <sup>(109)</sup>.

Atualmente, não existe uma terapia específica para a ND em gatos. O controlo intensivo da glicémia reduz o risco e melhora as manifestações clínicas da ND em humanos e felinos, embora comporte riscos acrescidos de hipoglicémia, devidos à insulino-terapia agressiva. Em geral, uma maior duração e/ou severidade dos sinais clínicos está associada a uma menor resposta ao controlo da glicémia <sup>(103)</sup>. Em humanos a utilização de inibidores da aldose redutase tem tido resultados promissores e, dada a importância do aumento do fluxo na via dos polióis na patogenia da ND em gatos, os mesmos agentes podem ser equacionados como terapia adjuvante nesta espécie <sup>(104)</sup>.

#### **2.4.2. Nefropatia Diabética**

A nefropatia diabética (NFD) não é rotineiramente diagnosticada em medicina veterinária. Pensa-se que possa ocorrer em gatos, apesar de a sua deteção ser complicada, uma vez que a maioria dos gatos diabéticos é geriátrico, e a doença renal crónica, por si só, é uma patologia comum nestes animais <sup>(110)</sup>. Contudo, as alterações glomerulares observadas em gatos diabéticos assemelham-se às observadas em humanos com nefropatia diabética, com uma prevalência de microalbuminúria superior às encontradas em gatos não diabéticos doentes e saudáveis <sup>(111)</sup>. Adicionalmente, alguns gatos diabéticos apresentam fatores de risco ou consequências da DM consistentes com a classificação de NFD de acordo com a *American Diabetes Association*, incluindo azotémia renal, proteinúria e hipercolesterolemia, pelo que é razoável assumir que algumas das alterações histológicas e fatores de risco da NFD em humanos existem em gatos diabéticos <sup>(112)</sup>.

A nefrite intersticial crónica é a lesão histopatológica mais comum em gatos com azotémia decorrente de doença renal crónica, mas um estudo baseado em necrópsias de gatos com DM reporta uma predominância de alterações glomerulares em relação a alterações tubulares <sup>(113)</sup>. Aquelas incluem proliferação mesangial e esclerose glomerular difusa, considerados marcadores de NFD em humanos <sup>(114)</sup>. As patologias glomerulares estão pouco estudadas em gatos e os poucos dados disponíveis sugerem que possam existir alterações histológicas semelhantes às encontradas em humanos diabéticos, embora haja necessidade de

investigações adicionais sobre a histopatologia renal em gatos com DM com diferentes níveis de azotemia, proteinúria e controle glicêmico <sup>(112)</sup>.

A NFD em humanos tem sido classificada em cinco estádios clínicos sequenciais: 1) hiperfiltração glomerular e hipertrofia com alterações microvasculares no rim; 2) fase silenciosa em que ocorrem alterações estruturais no glomérulo; 3) microalbuminúria persistente; 4) NFD clínica com macroalbuminúria, redução da taxa de filtração glomerular e hipertensão; 5) doença renal terminal com alterações estruturais severas e incapacidade funcional renal <sup>(112)</sup>. Um estudo em gatos revelou que 70% dos animais diabéticos apresentava microalbuminúria, mas a correlação com a histopatologia renal não foi estudada <sup>(111)</sup>.

Na patogenia da NFD podem considerar-se dois tipos de fatores: iniciadores e promotores. Os primeiros incluem a hiperglicemia e predisposição genética, e os segundos hipertensão e dislipidemia <sup>(112)</sup>.

Tal como na neuropatia diabética, a hiperglicemia ativa vias metabólicas, como a via dos polióis e da hexosamina, que promovem a liberação de mediadores inflamatórios e ERO, cujo resultado final é a lesão microvascular e ultraestrutural do glomérulo, endotélio e células mesangiais <sup>(112,115)</sup>. Desta forma, a hiperglicemia contribui para as alterações lesionais renais características dos estádios um e dois da NFD e abre caminho para a microalbuminúria persistente do estádio três e, eventualmente, para a reduzida taxa de filtração glomerular, redução da função dos rins e doença renal, que caracteriza os estádios quatro e cinco <sup>(112)</sup>.

A hipertensão sistêmica é um fator promotor de NFD em humanos, sendo que na DMT2 ela é normalmente diagnosticada no momento do diagnóstico da DM, antes da ocorrência de nefropatia clínica, como resultado de causas não renais de hipertensão, tais como obesidade, dislipidemia, idade avançada e síndrome metabólica <sup>(112)</sup>. Independentemente da pressão sanguínea sistêmica, pacientes humanos com NFD em estádios iniciais desenvolvem uma taxa de filtração glomerular anormalmente elevada, que resulta em hipertensão glomerular. Estas alterações na hemodinâmica renal medeiam a progressão da NFD, inicialmente pela lesão glomerular que leva à micro e posterior macroalbuminúria com aparecimento da doença clínica. Nos estádios avançados de doença renal, os mecanismos compensatórios levam à liberação de substância vasoconstritoras, como a aldosterona e angiotensina II, e ativam o sistema nervoso simpático. Esta situação resulta em vasoconstrição e aumento do volume sanguíneo, através da retenção de água e sódio, exacerbando a hipertensão sistêmica <sup>(112)</sup>. O *American College of Veterinary Internal Medicine* define que, em gatos, uma pressão sistólica superior a 150 mmHg representa riscos mínimos de lesão orgânica, superior a 160 mmHg representa necessidade de terapia anti-hipertensiva e acima de 180 mmHg representa riscos severos de lesão orgânica <sup>(116)</sup>. Atualmente, não existe nenhuma evidência definitiva de que gatos diabéticos sofrem de hipertensão, apesar das semelhanças entre a DMT2 em humanos e gatos <sup>(117)</sup>. Mesmo em humanos, 50% dos diabéticos não são diagnosticados, havendo uma relação entre pré-diabéticos e diabéticos de 4:1. As estatísticas em gatos são desconhecidas, mas é provável que sejam semelhantes ou superiores <sup>(112)</sup>. Desta forma, dada a incidência de doença



renal idiopática em gatos, existe uma necessidade urgente de estudos prospectivos que determinem a relação entre hiperglicemia persistente, hipertensão e doença renal, com *cutoffs* mais sensíveis e coortes maiores <sup>(112,117)</sup>.

Em humanos existe uma associação clara e linear entre dislipidemia e albuminúria. Gatos diabéticos apresentam um risco acrescido de hipercolesterolemia <sup>(118)</sup>, o que pode representar um papel importante na patogenia e progressão da DM, e afetar adversamente a estrutura e função renais. Contudo, não existem estudos que associem dislipidemia, hiperglicemia e doença renal em gatos, pelo que fica por esclarecer se a dislipidemia funciona como promotor ou marcador de doença renal <sup>(112)</sup>.

A azotemia é uma consequência de qualquer doença renal que afete a filtração glomerular em mais de 75%. A ureia e creatinina são os parâmetros usados para a mensuração da função renal, embora insensíveis, mas a ausência de azotemia não permite excluir a possibilidade de nefropatia concorrente ou consequente da DM em gatos. Atualmente pensa-se que até 31% dos gatos diabéticos possam ter azotemia renal, mas faltam estudos que correlacionem a função renal com a apresentação clínica do paciente com DM <sup>(112)</sup>.

Uma insuficiência renal moderada ou severa pode causar insulinoresistência, aumentar o risco de hipoglicemia devido à redução da excreção de insulina ou causar anorexia. Desta forma, pacientes com doença renal e DM podem representar um desafio no que diz respeito ao controle glicêmico <sup>(119)</sup>.

Não existe um tratamento específico para a NFD, à parte de um controle glicêmico meticuloso, tratamento dirigido à insuficiência renal e controle da hipertensão sistêmica <sup>(103)</sup>.

### **2.4.3. Alterações oculares**

As alterações oculares em pacientes diabéticos, em medicina veterinária, têm sido sobretudo identificadas em cães, os quais apresentam uma incidência significativamente maior de desenvolvimento de cataratas e uveíte <sup>(103)</sup>. Contudo, um estudo com 50 gatos diabéticos reporta uma incidência de cataratas em cerca de 96% dos animais, embora em nenhum dos casos a opacidade fosse suficiente para debilitar a visão <sup>(120)</sup>.

Apesar de ser uma complicação clínica pouco comum, a retinopatia diabética (RD) parece diretamente relacionada com um controle glicêmico subótimo <sup>(121)</sup> apresentando, em gatos, alterações semelhantes às encontradas em humanos, incluindo espessamento da membrana basal <sup>(122)</sup>, aumento da tortuosidade vascular, déficit de perfusão capilar, microaneurismas e neovascularização <sup>(123)</sup>. A hipóxia tecidual pode desempenhar um papel importante na progressão da RD. Na altura em que o déficit de perfusão capilar se torna clinicamente evidente, os tecidos mais internos da retina tornam-se hipóxicos, uma vez que a circulação da coróide não tem a capacidade de suprir adequadamente os tecidos centrais da retina em gatos, primatas e humanos <sup>(123)</sup>. Adicionalmente a hiperglicemia prolongada induz alterações de pH no interior da retina, que levam à acumulação de iões de hidrogénio e alteram a homeostasia local <sup>(124)</sup>. O aumento do fluxo da vias dos polióis, tal como acontece na ND, é

um dos mecanismos propostos para a patogenia da RD em humanos, mas permanece controversa em veterinária <sup>(121)</sup>.

## 2.5. Apresentação clínica

A DM em gatos aparece sobretudo em animais com mais de 5 anos <sup>(46)</sup>, havendo um pico de prevalência entre os nove e os onze anos de idade, especialmente em machos orquitectomizados <sup>(45)</sup>. Na Austrália, uma predisposição racial foi sugerida em gatos Burmeses, apesar de esta poder ser apenas consequência de uma sobrerrepresentação da raça <sup>(68)</sup>.

A história clínica, na grande maioria dos gatos diabéticos, inclui os sinais clássicos de poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso <sup>(103)</sup>.

A falta relativa ou absoluta de insulina tem efeitos pronunciados no metabolismo glucídico, lipídico e proteico. A hiperglicémia resulta tanto da reduzida entrada de glucose nos tecidos periféricos, como da gluconeogénese e glicogenólise hepáticas, potenciadas pelo aumento da concentração de glucagon e hormonas associadas ao *stress* <sup>(46)</sup>. A absorção intestinal de glucose não é afetada, assim como a entrada de glucose no cérebro, rins e eritrócitos. Quando a capacidade renal de reabsorção de glucose é ultrapassada há perda de glucose na urina, com a consequente diurese osmótica e polidipsia compensatória, para evitar desidratação. Esta capacidade é relativamente variável em gatos, podendo ir dos 200 mg/dL aos 280 mg/dL <sup>(45)</sup>. A poliúria é percebida pelos proprietários como uma maior necessidade de substituir o areão.

O centro de saciedade no hipotálamo controla a sensação de fome através da deteção dos níveis de glucose circulantes. Este controlo implica, no entanto, que a glucose entre nas células do centro de saciedade por mecanismos mediados pela insulina. Em animais diabéticos a glucose não entra no centro de saciedade, pelo que este falha em inibir o centro da fome, e o apetite fica cronicamente estimulado. Ocorre, por isso, polifagia apesar da hiperglicémia <sup>(45)</sup>. O metabolismo proteico é desviado havendo redução da síntese e aumento da proteólise. A consequente disponibilidade de aminoácidos funciona como um estímulo adicional para a gluconeogénese hepática. Por outro lado há um balanço negativo de azoto, com perda de massa muscular. O animal diabético sofre, então, de perda de peso, apesar do apetite se encontrar aumentado <sup>(46)</sup>.

Outros sinais comuns em gatos incluem letargia, diminuição da interação com os membros da família, diminuição do comportamento de limpeza e desenvolvimento de uma pelagem seca e sem brilho <sup>(45)</sup>. Cerca de 10% dos animais apresentam sinais de neuropatia diabética, manifestada como fraqueza dos membros posteriores, redução da capacidade de salto ou postura plantígrada (Figura 15) <sup>(125)</sup>. Os músculos distais dos membros posteriores podem apresentar-se rígidos à palpação ou manipulação, presumivelmente devido a dor associada à neuropatia <sup>(103)</sup>.

Os achados do exame físico dependem da presença/ausência e da severidade da CAD ou SHH, da duração da DM até ao momento do diagnóstico e da natureza de outras doenças

concorrentes. Os animais não cetóticos podem não apresentar alteração no exame físico. Gatos nas fases iniciais de desenvolvimento de DM são classificados como diabéticos subclínicos e apresentam-se frequentemente saudáveis, com peso estável, sendo identificados quando se realiza um exame hematológico, por outras razões <sup>(126)</sup>. Se a doença é prolongada sem tratamento podem vir a apresentar-se emaciados. A emaciação é mais comum quando na presença de doenças concorrentes, como hipertiroidismo ou pancreatite crónica <sup>(45,127)</sup>. Muitos gatos revelam hepatomegália devido a lipidose hepática induzida pela metabolização de triglicéridos <sup>(127)</sup>.

## **2.6. Diagnóstico**

O estabelecimento do diagnóstico da DM requer a identificação de sinais clínicos apropriados e documentação de hiperglicémia persistente em jejum, superior a 250 mg/dL, na presença de glicosúria <sup>(126)</sup>. A medição da glucose sanguínea, utilizando glucómetros portáteis, e deteção de glicosúria, através de tiras reagentes para análise de urina, permitem uma rápida confirmação da DM. A documentação concorrente de cetonúria estabelece o diagnóstico de cetose ou cetoacidose diabética <sup>(127)</sup>.

É importante documentar uma hiperglicémia persistente com glicosúria, uma vez que a hiperglicémia diferencia DM de glicosúria renal primária e a glicosúria diferencia DM de outras causas de hiperglicémia <sup>(121)</sup>. A hiperglicémia transitória, associada ao *stress*, é comum em gatos e pode causar elevações de glucose acima dos 300 mg/dL. Infelizmente, o *stress* é um estado subjetivo, não podendo ser avaliado com precisão, nem reconhecível com facilidade, uma vez que não suscita a mesma resposta em indivíduos diferentes. A glicosúria não se desenvolve normalmente em gatos com hiperglicémia de *stress*, uma vez que a natureza transitória desta previne a acumulação de glucose na urina em níveis detetáveis. Em caso de dúvida, o animal pode ser encaminhado para casa, instruindo-se o proprietário para medir a concentração de glucose na urina, num ambiente não stressante. Alternativamente, pode medir-se a concentração de frutossamina sérica, cujo aumento confirma uma hiperglicémia persistente (secção 2.9.1). Contudo, valores no limite superior do intervalo de referência podem ocorrer em gatos diabéticos sintomáticos, caso a DM se tenha desenvolvido pouco antes da apresentação ao veterinário <sup>(103)</sup>. Um plano de diagnóstico para condições causadoras de resistência à insulina está indicado caso se detete uma ligeira hiperglicémia em jejum num animal calmo <sup>(45)</sup>.

## **2.7. Avaliação do paciente diabético**

Uma avaliação clinicopatológica completa é recomendada após o diagnóstico de DM, uma vez que o simples reconhecimento da presença da doença não fornece informações sobre o estado geral do animal <sup>(45)</sup>. A avaliação laboratorial mínima num gato diabético deve incluir hemograma, painel bioquímico sérico, doseamento da tiroxina (T4) sérica e urianálise com cultura bacteriana. Uma ecografia abdominal deve fazer parte da avaliação após diagnóstico dada a elevada prevalência de pancreatite crónica em gatos diabéticos <sup>(103)</sup>.

### **2.7.1.1. Hemograma**

Os resultados estão, geralmente, normais nos casos não complicados. Uma ligeira policitemia pode estar presente se o animal se encontrar desidratado. Pode detetar-se leucocitose se houver um processo infeccioso ou inflamatório severo, especialmente se houver uma pancreatite concorrente <sup>(45,103)</sup>. A presença de neutrófilos degenerados ou com alterações tóxicas, ou um desvio significativo à esquerda, suporta a presença de um processo infeccioso como causa da leucocitose <sup>(121)</sup>.

### **2.7.1.2. Bioquímica sérica**

A prevalência e severidade das anomalias identificadas no painel bioquímico sérico dependem da duração da DM e da presença de doenças concorrentes. Em animais com DM não complicada e sem doenças concorrentes é frequente não se observarem alterações, à parte da hiperglicémia e hiperlipidémia, sobretudo devido a hipertrigliceridémia. As anomalias mais comuns são um aumento nas atividades da alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA) séricas, como resultado da lipidose hepática. Estes aumentos são, contudo, ligeiros, não ultrapassando as 500 UI/L. Aumentos maiores na atividade da ALT devem levantar suspeita para hepatopatia de outras causas que não a lipidose hepática, especialmente se acompanhados de outras anomalias nos testes de função hepática, como redução da ureia, hipoalbuminémia ou hiperbilirrubinémia <sup>(121)</sup>.

As concentrações de ureia e creatinina séricas estão geralmente normais em pacientes com doença não complicada. Uma elevação nestes parâmetros pode dever-se a doença renal primária ou a urémia pré-renal secundária a desidratação. A avaliação da gravidade específica da urina (GEU) auxilia na distinção entre as duas condições <sup>(121,127)</sup>.

As alterações eletrolíticas e ácido-base são comuns em pacientes com CAD e são discutidas na secção 2.3.1.

### **2.7.1.3. Urinálise**

As alterações identificadas na urinálise, consistentes com DM, são glicosúria, cetonúria, proteinúria e bacteriúria, com ou sem piúria e hematúria. Na DM não complicada ocorre glicosúria sem cetonúria, mas esta pode estar presente em pequenas quantidades. Se forem detetadas grandes quantidades de corpos cetónicos na urina de um animal diabético, especialmente na presença de sinais de doença sistémica (vómito, letargia, diarreia, desidratação), o animal pode estar em cetoacidose diabética <sup>(121)</sup>.

A presença e severidade da glicosúria devem ser tidas em consideração, aquando da interpretação dos resultados da GEU. Apesar da poliúria e polidipsia, a GEU permanece superior a 1.025 em pacientes não tratados, em parte devido às elevadas quantidades de glucose na urina. Como regra simples, por cada 2% de aumento ou 4+ de glicosúria medida nas tiras reagentes, há um aumento de 0,008 a 0,010 na GEU medida num refratómetro <sup>(121)</sup>.

A proteinúria pode ser resultado de uma inflamação no trato urinário ou lesão glomerular. Devido à alta incidência de infecção, independentemente do estado de controle glicêmico <sup>(128)</sup>, é importante analisar o sedimento para sinais de infecção: leucócitos, eritrócitos e bactérias <sup>(121)</sup>. Uma vez que a não detecção de piúria e bacteriúria não permite excluir a possibilidade de infecção, a cultura bacteriana é uma ferramenta importante <sup>(121,128)</sup>.

#### **2.7.1.4. Tiroxina (T4) sérica**

A concentração de tiroxina sérica deve ser avaliada em todos os gatos geriátricos <sup>(103)</sup>, não só porque o hipertiroidismo é frequente em gatos de idade avançada, sendo a endocrinopatia concomitante mais comum em gatos diabéticos (129), mas também porque pode participar na insulinoresistência <sup>(103,127,129)</sup>. Aquando da interpretação da concentração de T4 sérica em pacientes diabéticos, o veterinário deve considerar o atual estado de controle glicêmico e a severidade de outras patologias concomitantes. Estes pacientes apresentam uma concentração de T4 falsamente baixa, possivelmente devido à síndrome do eutiróide doente. Testes adicionais para a função tiroideia podem ser necessários caso haja forte suspeita de hipertiroidismo, nomeadamente um valor de T4 no limite superior do intervalo de referência <sup>(103)</sup>.

#### **2.7.1.5. Enzimas pancreáticas**

A pancreatite é uma condição patológica concomitante reconhecida em gatos diabéticos. Está associada ao desenvolvimento de DM transitória ou permanente através da destruição e perda de células  $\beta$  e do agravamento ou indução de insulinoresistência <sup>(130)</sup>. Testes sanguíneos para avaliar a presença de pancreatite devem sempre ser considerados num gato recentemente diagnosticado com DM <sup>(103)</sup>. Tradicionalmente, o diagnóstico incluía mensurações de enzimas pancreáticas, nomeadamente lipase pancreática e a *trypsin-like immunoreactivity* felina (fTLI), mas nenhuma se correlaciona com precisão com a presença ou ausência de pancreatite, especialmente quando o processo inflamatório é crónico ou ligeiro. Atualmente a mensuração da atividade da lipase pancreática felina (fPLI) é a mais utilizada, sendo um teste com elevada sensibilidade e especificidade. A ecografia tem também valor diagnóstico embora exija experiência e equipamentos de qualidade <sup>(131)</sup>.

#### **2.7.1.6. Insulina sérica**

A mensuração da concentração de insulina sérica, quer basal quer após administração de secretagogos (glucose, glucagon ou arginina), não é um procedimento diagnóstico comum, dada a inconsistência deste parâmetro. A sua importância relaciona-se com a possibilidade de diferenciação entre DMID e DMNID e, portanto, com a identificação da necessidade de insulino terapia e dos animais que podem ser controlados com fármacos hipoglicemiantes. Uma concentração de insulina, em jejum ou após administração de secretagogos, maior do que um desvio padrão acima do valor médio (depende do laboratório), sugere a existência de células  $\beta$

funcionais e a possibilidade de DMNID. Contudo, gatos subsequentemente identificados como tendo DMID e muitos dos que apresentam DMNID têm baixas concentrações base de insulina sérica, provavelmente como consequência da glucotoxicidade, e não respondem a testes de administração de glucose ou glucagon. Dados os problemas com estes testes na identificação da função das células  $\beta$ , a diferenciação entre DMID e DMNID é muitas vezes feita retrospectivamente, após várias semanas de avaliação da resposta do paciente à terapia. A decisão para iniciar o tratamento com insulina ou com fármacos hipoglicemiantes é baseada na severidade dos sinais clínicos, na presença ou ausência de cetoacidose e na vontade dos proprietários <sup>(103)</sup>.

## **2.8. Tratamento**

Os objetivos da terapia da DM, num paciente sem cetose ou cetoacidose, relacionam-se com a possibilidade de remissão da doença, eliminação dos sinais clínicos secundários à hiperglicémia e glicosúria, manutenção do animal num estado considerado “saudável”, com peso adequado, e redução dos riscos de complicações associadas à doença <sup>(103,132)</sup>. O controlo da glicémia assiste na resolução da glucotoxicidade que, com o tempo, é responsável pela redução da massa de células  $\beta$  e, portanto, pela possibilidade de remissão <sup>(133,118,134,135)</sup>. A remissão traz vantagens, na medida em que gatos mantidos em euglicémia sem insulino-terapia, têm melhor qualidade de vida, associada a melhor estado de saúde, para além de que resulta em redução de custos e inconvenientes para os proprietários <sup>(136)</sup>.

Estes objetivos são normalmente conseguidos através da administração de insulina, dieta, exercício, fármacos hipoglicemiantes e controlo de doenças inflamatórias, infecciosas, neoplásicas e endócrinas concorrentes <sup>(63,103,126)</sup>.

### **2.8.1. Fármacos hipoglicemiantes orais**

Dependendo da população estudada e da precocidade do diagnóstico, até 30% dos gatos atingem um controlo glicémico adequado apenas com agentes hipoglicemiantes orais. Como tratamento único estes fármacos só são apropriados em animais com células  $\beta$  funcionais, algo que não pode ser avaliado sem procedimentos invasivos. Consequentemente recomenda-se precaução na utilização deste tipo de fármacos <sup>(63)</sup>. Os agentes hipoglicemiantes orais não são a primeira linha de abordagem de tratamento ao paciente diabético felino, mas podem ser de extrema utilidade, especialmente em casos em que há uma intolerância do proprietário ou do paciente à administração de insulina <sup>(63,137)</sup>, casos em que o paciente tem necessidades flutuantes de insulina ou casos em que existem episódios de hipoglicémia mesmo a doses mínimas de insulina <sup>(137)</sup>. Os mecanismos através dos quais estes fármacos reduzem a glicémia passam pelo estímulo da secreção de insulina endógena pelas células, redução da resistência periférica à insulina e redução da absorção de glucose pelo trato gastrointestinal <sup>(105)</sup>.

### 2.8.1.1. Estimulantes da secreção de insulina

Existem vários fármacos que estimulam a secreção de insulina pelas células  $\beta$  do pâncreas, necessitando, para isso, da existência de células funcionais, pelo que a sua utilização se reveste de uma grande variabilidade de resposta individual. Esta variabilidade pode ser explicada pelo número de células funcionais e o seu estado fisiológico, nomeadamente, a presença de exaustão, dessensibilização ou glucotoxicidade. A presença de doenças inflamatórias intestinais, comuns em gatos idosos, deve ser tida em consideração aquando da prescrição deste tipo de fármacos, uma vez que pode haver uma redução significativa da absorção e, portanto, da eficácia dos agentes hipoglicemiantes. Por outro lado, o médico veterinário deve ter em mente que a estimulação da secreção de insulina, em gatos, pode estar associada a uma aumento da deposição de amilóide, levando, em última instância, à perda total de células  $\beta$  funcionais, e a transição para uma DMID permanente <sup>(137)</sup>.

A sulfonilureias têm sido dos hipoglicemiantes mais usados em gatos diabéticos <sup>(103)</sup> e atuam maioritariamente através da ligação às ATPases das células  $\beta$ . Adicionalmente, existe evidência de que as sulfonilureias reduzem a concentração de glucose sanguínea através da sensibilização dos tecidos à insulina, através da limitação da gluconeogénese hepática e redução da depuração da insulina pelo fígado <sup>(103,137)</sup>. Existem numerosas formulações comerciais disponíveis e, tal como acontece com a insulina, a sua farmacocinética e farmacodinâmica afetam a potência e a duração do seu efeito. A glipizida, uma sulfonilureia de segunda geração, tem sido a mais utilizada em gatos com DM, com estudos a indicarem que, aproximadamente 30% dos gatos tratados com este agente, mostram melhorias nos sinais clínicos <sup>(103)</sup>. Os efeitos secundários mais comuns incluem vômito, hipoglicémia, aumento da atividade das enzimas hepáticas e hiperbilirrubinémia, efeitos que podem ser minimizados pela utilização de doses baixas no início do tratamento <sup>(137)</sup>. A glipizida é inicialmente administrada a uma dose de 2,5 mg *per os* BID juntamente com a refeição, e o paciente deve ser reavaliado semanalmente durante o primeiro mês de terapia. Se ao fim de duas semanas não ocorrerem reações adversas, a dose pode ser aumentada para 5,0 mg *per os* BID. A terapia é continuada enquanto o animal estiver estável, os proprietários satisfeitos com o tratamento, e os níveis de glucose sanguínea e de frutossamina sérica dentro dos limites aceitáveis (*i.e.*, glucose sanguínea média inferior a 300 mg/dL e frutossamina sérica inferior a 500  $\mu$ mol/L). Se o animal desenvolver euglicémia ou hipoglicémia, a dose pode ser diminuída ou o fármaco descontinuado, e o animal deve ser reavaliado uma semana depois para aferir a necessidade de aumentar a dose ou reiniciar-se o tratamento, com uma redução em animais que tenham tido episódios de hipoglicémia. Com o tempo, a glipizida pode perder eficácia, presumivelmente devido à perda de células  $\beta$  funcionais <sup>(103)</sup>.

As meglitinidas são outra categoria de fármacos hipoglicemiantes cuja ação se baseia na ligação às ATPases das células  $\beta$  pancreáticas, estimulando a secreção de insulina. Uma

vez que o local de ligação a estas enzimas difere do local de ligação das sulfonilureias, os dois fármacos podem ser usados em conjunto, com um potencial sinérgico comprovado <sup>(137)</sup>.

Os oligoelementos vanádio e tungsténio têm um potencial de reduzir a glicémia e, num grupo de gatos tratados com insulina protamina-zinco, aqueles suplementados com vanádio apresentaram melhorias clínicas <sup>(138)</sup>. Contudo, a ideia de que a administração crónica pode resultar na acumulação hepática e renal, faz com que estes agentes não sejam de uso comum em veterinária <sup>(137)</sup>. Estudos recentes indicam que o vanádio pode, ao contrário do que se pensava, ter um efeito protetor sobre as células  $\beta$  <sup>(139)</sup>, pelo que podem vir a ser uma alternativa eficaz no futuro.

Os inibidores da dipeptidil-peptidase 4 (DDP-4), como a saxagliptina e linagliptina, são os fármacos estimuladores da secreção de insulina mais recentes, com um baixo risco de hipoglicémia e uma ação protetora sobre as células  $\beta$  <sup>(137)</sup>. Estes agentes não têm sido usados em medicina veterinária mas existem estudos em curso em gatos diabéticos que esperam comprovar a segurança e eficácia dos DDP-4 <sup>(140)</sup>.

#### **2.8.1.2. Sensibilizadores da ação da insulina**

Este tipo de agentes hipoglicemiantes não afeta diretamente as células  $\beta$  dos ilhéus de Langerhans, pelo que a sua ação não depende da presença de células funcionais e podem ser utilizados em pacientes com DMT1 e DMT2. Os seus efeitos são exercidos através do aumento da sensibilidade periférica à insulina, tornando-se, por isso, óbvio, que há necessidade da existência de insulina circulante <sup>(137)</sup>.

As biguanidas, nomeadamente a metformina, são os agentes desta categoria, mais utilizados em gatos diabéticos. A dose recomendada é de 25 a 50 mg/gato, *bis in die* (BID), o que pode trazer problemas de dosificação uma vez que as formulações comerciais têm no mínimo 500 mg. É importante notar que uma percentagem significativa da metformina tem excreção renal, pelo que deve ser utilizada com cuidado em pacientes com uma taxa de filtração glomerular diminuída. Os efeitos secundários mais comuns incluem vômito, letargia e anorexia <sup>(137)</sup>.

As tiazolidinedionas são um grupo de agentes sensibilizadores da ação da insulina que atuam através da ligação a um fator de transcrição específico (receptor ativado pelo proliferador do peroxissoma). A vantagem em relação aos estimuladores da secreção de insulina reside no facto de não estimular a libertação de amilina, ajudando, assim, a prevenir ou, pelo menos, a atrasar a perda e disfunção das células  $\beta$  do pâncreas <sup>(103,137)</sup>.

O crómio é um oligoelemento e cofator da função da insulina que aumenta o número de receptores periféricos para a insulina e melhora a ligação da insulina aos mesmos. Trata-se de um suplemento nutricional considerado adjuvante na terapia diabética. Um estudo feito com gatos saudáveis demonstrou que existe uma melhoria na tolerância à glucose quando a dieta era suplementada com mais de 300 ppb de tripicolinato de crómio <sup>(141)</sup>. São necessários mais



estudos antes que uma recomendação definitiva possa ser feita no sentido de utilizar crómio na dieta de gatos diabéticos <sup>(137)</sup>.

### **2.8.1.3. Redutores da absorção gastrointestinal de glucose**

Os inibidores da  $\alpha$ -glucosidase, como a ascarbose ou o miglitol, têm uma ação hipoglicemiante através da inibição competitiva das enzimas da bordadura em escova da mucosa intestinal, prevenindo a quebra dos açúcares complexos em açúcares simples e, portanto, reduzindo os níveis de glucose sanguíneos após uma refeição. A ascarbose também previne a hidrólise dos amidos complexos através da inibição da amilase pancreática. Estes agentes são vantajosos em pacientes recebendo dietas ricas em hidratos de carbono alimentados apenas uma ou duas vezes por dia. Os efeitos secundários mais comuns são a diarreia e a perda de peso, impossibilitando, muitas vezes, a sua utilização em pacientes com uma DM mal controlada <sup>(137)</sup>.

### **2.8.2. Dieta**

O tratamento da DM em gatos recém-diagnosticados já não passa apenas pelo simples controlo dos sinais clínicos mas visa também atingir a remissão diabética, pelo que é importante a instituição precoce de um protocolo de tratamento que vise um controlo glicémico excelente, o uso de insulinas de longa duração duas vezes por dia, e a alimentação com dietas com baixos índices de hidratos de carbono <sup>(136)</sup>.

Os objetivos da terapia dietética incluem a facilitação da redução da glicémia pós-prandial por forma a reverter a toxicidade sobre as células  $\beta$  e a recuperação da capacidade secretora de insulina. É também importante a redução da flutuação das concentrações de glucose sanguínea e o potencial para a hiperglicémia marcada ou os episódios de hipoglicémia, especialmente se o animal for tratado com insulinas de longa duração sem pico de ação marcado. Por fim, é importante apontar para a normalização do peso corporal que, na maioria dos gatos diabéticos significa a redução de peso, mas nalguns pode significar a recuperação de massa muscular. Para atingir estes objetivos a dieta deve conter índices altos de proteína [mais de 40% de energia metabolizável (EM)] <sup>(126,142)</sup>, baixos de hidratos de carbono (inferior a 12% de EM) e moderados a baixos de gordura <sup>(142)</sup>. Num estudo comparativo acerca do controlo glicémico num grupo de gatos diabéticos alimentados com uma dieta rica em hidratos de carbono (26% EM), em relação a outro alimentado com uma dieta pobre em hidratos de carbono (12% EM), 68% destes atingiram remissão diabética, em contraste com 41% dos outros. No final do estudo, dos gatos que ainda requeriam insulinoterapia, 40% dos alimentados com dietas ricas em hidratos de carbono foram considerados bem controlados, em contraste com apenas 26% do outro grupo. Os autores concluíram que a probabilidade de remissão é maior quando os animais são alimentados com dietas com baixos índices de hidratos de carbono <sup>(143)</sup>. Noutro estudo retrospectivo com 29 gatos, a alimentação com dieta húmida, pobre

em hidratos de carbono, foi o único fator que aumentou a taxa de remissão diabética <sup>(144)</sup>, reforçando a importância da dieta no controlo da glicémia em gatos diabéticos.

Para além da quantidade, o tipo de hidratos de carbono também parece ser importante, uma vez que diferentes fontes resultam em diferentes níveis de glicémia pós-prandial. Em gatos alimentados exclusivamente com dietas secas, os hidratos de carbono devem ser complexos e com baixos índices glicémicos, tal como nos grãos de cevada <sup>(142)</sup>.

A obesidade é comum em gatos diabéticos e deve ser corrigida, por forma a reverter a insulinoresistência que lhe está associada. A perda de peso depende, acima de tudo, da criação de um balanço energético negativo. A proteína na dieta é especialmente importante na perda de peso, aumentando significativamente a perda de tecido adiposo e reduzindo a perda de massa muscular em gatos. Nos gatos obesos, um aumento de 35% para 45% de proteína (em EM) resultou num acréscimo de 10% na perda de peso. As proteínas causam um acréscimo significativo na termogénese induzida pela alimentação, em comparação com os hidratos de carbono e gorduras. Este efeito térmico resulta num aumento na energia despendida durante o dia. Adicionalmente, dietas ricas em proteína reduzem o *stress* oxidativo, ajudando a reduzir a inflamação crónica associada à obesidade. O conteúdo em fibras é também importante na gestão alimentar de um gato obeso. A baixa digestibilidade das fibras reduzem a densidade calórica da dieta e favorecem a saciedade, que pode ser importante na gestão do peso corporal <sup>(145)</sup>.

Gatos em remissão diabética continuam a ter intolerância à glucose e devem ser considerados pré-diabéticos e em risco de desenvolver DM clínica. Desta forma, estes animais continuam a beneficiar de uma dieta pobre em hidratos de carbono e rica em proteína <sup>(142)</sup>.

### **2.8.3. Exercício**

O exercício tem um papel importante na manutenção do controlo glicémico, ajudando a promover a perda de peso e a eliminar a resistência à insulina induzida pela obesidade. Adicionalmente, o exercício também exerce um efeito hipoglicemiante pelo favorecimento da absorção de insulina do seu local de depósito subcutâneo, aumento do fluxo sanguíneo (e, portanto, da distribuição da insulina) aos músculos em exercício, estimulação da translocação dos transportadores de glucose, e aumentando a eficácia da glucose (*i.e.*, a capacidade da glucose em suprimir, só por si, a produção endógena de glucose e estimular o aporte de glucose pelas células) <sup>(45,58,146)</sup>.

### **2.8.4. Insulinoterapia**

#### **2.8.4.1. Preparações comerciais de insulina**

Atualmente, a maioria das insulinas disponíveis no mercado são formas monocomponentes, de origem animal (insulina bovina e suína) ou produzidas por tecnologia recombinante genética (análogos da insulina humana). A insulina de origem animal pode ser

mista, com uma combinação de aproximadamente 90% de origem bovina e 10% de origem suína, ou monoespecífica, isto é, 100% bovina ou 100% suína.

A solubilidade da insulina é determinada, principalmente, pelo estado físico (amorfo ou cristalino), tamanho dos cristais, conteúdo de zinco, associação com proteínas e pela natureza do tampão. É a solubilidade que determina a rapidez e duração de ação, e a via por que podem ser administradas (Tabela 23) <sup>(121)</sup>. A insulina solúvel (cristalina, transparente) em pH neutro, designada por regular ou neutra (Actrapid®, Isuhuman Rapid®, Humulin Regular®), é a mais rapidamente absorvida e metabolizada. Apenas esta pode ser administrada por via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM).

As insulinas classicamente utilizadas para o controlo diabético a longo prazo incluem a isofano ou protamina neutra de Hagedorn (NPH), *lente* e protamina-zinco (PZI) <sup>(121)</sup>.

**Tabela 23 – Propriedades das preparações de insulina recombinante humana, insulina *lente* e insulinas PZI, usadas em gatos com diabetes mellitus. (legenda: IV – intravenoso; IM – intramuscular; SC – subcutâneo).**

Tipo de insulina	Origem	Via de administração	Início da ação	Tempo até ao nadir (h)	Duração do efeito (h)
<b>Cristalina regular</b> <sup>(121)</sup>	Humana	IV	Imediato	½ - 2	1-4
		IM	10-30 min	1-4	3-8
		SC	10-30 min	1-5	4-10
<b>NPH (isofano)</b> <sup>(121)</sup>	Recombinante humana	SC	30 min – 2 h	2-8	4-12
<b>Lente</b> <sup>(121)</sup>	Bovina; Porcina	SC	30 min – 2 h	2-10	6-18
<b>PZI</b> <sup>(121)</sup>	Humana	SC	30 min – 4 h	4-14	6-20
<b>Glargina</b>	Recombinante humana	SC	0,9-1,6 <sup>(147)</sup>	2,5-8 <sup>(147)</sup>	8-14,5 <sup>(147)</sup> 22±1,8 <sup>(148)1</sup>
<b>Detemir</b> <sup>(147)</sup>	Recombinante humana	SC	1,1-2,3h	4,7-9,2	11-16

As insulinas NPH e PZI contêm a proteína protamina e zinco, para retardar a sua absorção e prolongar a duração do seu efeito <sup>(121)</sup>. A insulina NPH pode ser utilizada em gatos diabéticos, embora a sua duração de ação seja inferior a 12h, pelo que é considerada inadequada para um controlo ótimo da glicémia, mesmo com administrações bidiárias <sup>(103)</sup>. Insulinas PZI de origem bovina e porcina foram comumente utilizadas em cães e gatos diabéticos, mas retiradas definitivamente do mercado. Atualmente, na União Europeia, apenas uma insulina PZI recombinante humana (ProZinc®) se encontra licenciada para utilização em gatos <sup>(149)</sup>. Num estudo prospetivo, não controlado, com 133 gatos (120 recém-diagnosticados e 13 com tratamentos anteriores), em que foi utilizada a insulina PZI recombinante humana, a glicémia às nove horas após administração da insulina e as medições de frutamina sérica melhoraram em 84%. Os sinais clínicos melhoraram significativamente, sendo que apenas dois

<sup>1</sup> Resultados baseados no retorno da glicémia a concentrações basais após jejum prolongado, em gatos saudáveis.

animais apresentaram hipoglicemia. Os autores concluíram que este tipo de insulina é eficaz e seguro no tratamento de gatos diabéticos <sup>(150)</sup>.

As insulinas *lente* dependem da alteração no conteúdo em zinco e no tamanho dos cristais insulina-zinco para alterar a taxa de absorção a partir do local de deposição subcutâneo (SC). Não contêm protamina e são uma mistura de 30% de insulina amorfa de curta duração (insulina *semilente*) e 70 % de insulina cristalina de longa duração (insulina *ultralente*). São consideradas insulinas de ação intermédia apesar das concentrações plasmáticas poderem permanecer por cerca de 14h em alguns cães <sup>(121)</sup>. Atualmente existe uma insulina *lente*, de origem porcina, licenciada para uso em cães e gatos (Caninsulin®), com uma concentração de 40 UI/mL, e cuja eficácia no controlo glicémico é definido como ótimo e seguro <sup>(132,151)</sup>. Contudo, em muitos gatos este tipo de insulina falha em conseguir um controlo glicémico adequado por duas razões. Primeiro, o tempo de duração da ação é curto, havendo um aumento marcado da glicemia (superior a 300 mg/dL) horas antes da administração subsequente. Segundo, a potência deste tipo de insulina pode induzir mecanismos contrarreguladores em resposta ao rápido decréscimo da concentração de glucose sanguínea <sup>(148)</sup>.

As insulinas que dependem da adição de proteínas ou zinco apresentam uma tendência acrescida para a precipitação, tanto no frasco como no local de administração. Esta característica apresenta três desvantagens óbvias. A primeira é que a insulina tem de ser ressuspensa de forma homogénea antes de ser administrada, o que pode resultar em imprecisões de dosificação. A segunda desvantagem é que a ressuspensão no local de administração é altamente variável e imprevisível, o que pode resultar em variações consideráveis na absorção. Por fim, as formulações mais antigas, como a NPH e a *lente*, têm perfis de ação que não reproduzem o comportamento fisiológico da insulina endógena: demasiado longos para simular a fase prandial e com pico de concentração demasiado marcado para simular a secreção basal <sup>(152)</sup>.

A tecnologia de DNA recombinante aplicada à produção de insulina permitiu a produção de análogos com ações mais rápidas ou curtas do que as insulinas de origem humana. Análogos de insulina de ação rápida incluem a insulina lispro (Humalog®), aspártico (NovoRapid®) e glulisine (Apidra®). O passo limitante na absorção da insulina humana é a formação de hexâmeros das moléculas quando estas se encontram em concentrações elevadas, tal como acontece nos fluidos injetáveis. Os hexâmeros dissociam-se lentamente, à medida que ocorre absorção. Através da substituição de certos aminoácidos, esta tendência de autoassociação é reduzida, sem afetar a cinética insulina-recetor <sup>(121)</sup>. A insulina lispro é obtida pela inversão da sequência de aminoácidos na cadeia  $\beta$ , nas posições  $\beta 28$  (prolina) e  $\beta 29$  (lisina). A insulina aspártico é obtida pela substituição do ácido aspártico pela prolina na posição  $\beta 28$ . Na insulina glulisine, a lisina na posição  $\beta 29$  é substituída por ácido glutâmico e a asparagina na posição  $\beta 3$  é substituída por lisina <sup>(152)</sup>. Como consequência destas alterações, estas insulinas apresentam um comportamento monomérico em solução, com uma absorção rápida, aumento da rapidez da farmacodinâmica e redução da duração do efeito, quando

comparada com a insulina regular. As insulinas lispro e aspártico são as atuais insulinas prandiais (administradas antes de cada refeição) utilizadas em humanos diabéticos. O papel deste tipo de insulina em pacientes veterinários foi apenas estudado para a insulina lispro em cães apresentados com CAD, revelando segurança e eficácia semelhantes às da insulina regular <sup>(153)</sup>.

A insulina glargina (Lantus®) é um análogo de insulina que difere da insulina humana pela substituição da asparagina pela glicina na posição  $\alpha 21$  e pela adição de dois resíduos de arginina ao terminal-C da cadeia  $\beta$  da molécula de insulina. Estas modificações resultam num desvio do ponto isoelétrico de um pH de 5,4 para um pH neutro, o que torna a insulina glargina mais solúvel a um pH ligeiramente mais ácido e menos solúvel num pH fisiológico. Como consequência, esta insulina forma microprecipitados no tecido subcutâneo a partir do qual pequenas quantidades de insulina são absorvidas lentamente. Em humanos, a libertação lenta sustentada da insulina glargina não resulta em picos de concentração ao longo de 24h. O efeito de redução da glicémia é semelhante à insulina humana, o tempo de ação após administração subcutânea é semelhante à insulina NPH, mas a duração da ação é superior. A insulina glargina é atualmente a insulina recomendada como insulina basal, ou seja, insulina de ação longa sustentada, que inibe a produção de glucose hepática. É administrada uma vez por dia e usada em conjunto com outras insulinas análogas de ação rápida ou hipoglicemiantes orais, em pacientes humanos <sup>(121)</sup>. Num estudo comparativo entre as insulinas glargina, PZI e *Lente*, em gatos diabéticos, a eficácia no controlo glicémico e probabilidade de remissão foi muito superior nos animais a quem foi administrada glargina (oito de oito gatos) num regime bidiário, do que nos animais a que foi administrada insulina PZI (três de oito) ou *lente* (dois de oito) <sup>(135)</sup>. Num outro estudo, cujo objetivo era atingir a euglicémia através da administração de glargina e controlo rigoroso, em casa, da concentração de glucose sérica, as taxas de remissão foram inferiores. Nos animais em que o tratamento foi iniciado durante os seis meses após diagnóstico as taxas de remissão foram de 84%. Quando o tratamento se iniciou depois de seis meses após o diagnóstico, as taxas de remissão decresceram para os 35% <sup>(136)</sup>. Num estudo com 13 gatos, com o objetivo de comparar a eficácia da insulina glargina, administrada uma vez por dia, com a eficácia da PZI, administrada num regime bidiário, foram reportadas taxas de remissão muito baixas em ambos os grupos, embora com melhorias nas concentrações de frutamina <sup>(154)</sup>. Em qualquer dos estudos, uma dieta pobre em hidratos de carbono foi fornecida aos animais. Outro estudo, pretendendo comparar os efeitos das alterações alimentares na eficácia do controlo glicémico em gatos tratados com insulina glargina, um dos grupos de animais foi alimentado com dietas pobres em hidratos de carbono e outro com dietas de controlo. Ambos os grupos apresentaram melhoria na glicémia, apesar de baixas taxas de remissão <sup>(155)</sup>. Em conjunto, estes estudos sugerem que uma dieta pobre em hidratos de carbono, combinada com o tratamento com insulina glargina ou outra formulação de insulina, é clinicamente relevante. Em gatos recentemente diagnosticados, contudo, o tratamento com glargina pode aumentar a probabilidade de remissão <sup>(135)</sup>.

A insulina detemir (Levemir®) é também um análogo de longa ação da insulina humana na qual a treonina na posição  $\beta 39$  foi removida e um ácido gordo de 14 carbonos (miristoíl) se encontra covalentemente ligado à lisina na posição  $\beta 29$ . A detemir liga-se à albumina através do seu ácido gordo, o que aumenta a duração da sua ação <sup>(133)</sup> e disponibilidade em órgãos com capilares fenestrados, como o fígado <sup>(152)</sup>. Em pacientes diabéticos humanos, ao contrário do que acontece com a glargina, a insulina detemir apresenta uma farmacodinâmica mais previsível, com menos variabilidade inter e intraindividual, um facto que é importante para minimizar episódios de hipoglicémia <sup>(156)</sup>. A insulina detemir foi comparada com a insulina glargina num estudo cujo objetivo de tratamento era o controlo glicémico apertado (manutenção de euglicémia com concentrações de glucose sanguínea entre os 50 e 100 mg/dL) <sup>(157)</sup>. As taxas de remissão reportadas foram de 67% para a insulina detemir e 64% para a insulina glargina. A hipoglicémia foi um achado comum, embora raramente acompanhada de sinais clínicos. Os autores concluem que a insulina detemir é tão eficaz como a glargina em gatos diabéticos, tanto no controlo da glicémia como nas taxas de remissão.

A escolha da espécie de origem da insulina exógena a administrar pode, em teoria, ser importante na eficácia do controlo glicémico. A estrutura e sequência de aminoácidos da insulina exógena, em relação à insulina endógena, influenciam o desenvolvimento de anticorpos anti-insulina, o que pode afetar a ação da hormona administrada, aumentando a ação farmacodinâmica, ou reduzindo-a por neutralização <sup>(121)</sup>. Felizmente, a formação de anticorpos anti-insulina exógena não é comum em gatos, apesar das diferenças nas sequências de aminoácidos <sup>(65,103)</sup>.

#### **2.8.4.2. Protocolos de dosificação**

Os gatos diabéticos são imprevisíveis no que respeita à resposta individual à insulina exógena, sendo que nenhuma das formulações é eficaz no controlo da glicémia em todos os pacientes, mesmo com administrações bidiárias <sup>(103)</sup>. A escolha da insulina a utilizar depende, sobretudo, da experiência do clínico e das formulações comerciais disponíveis.

Uma vez que no tratamento da DM felina são utilizadas pequenas doses, a concentração da insulina pode ser um fator importante na escolha da preparação a utilizar. A insulina *lente* porcina com 40 UI/mL permite um doseamento mais preciso do que as formulações dirigidas a pacientes humanos, cuja concentração é de 100 UI/mL. A utilização de insulina glargina ou detemir em gatos é problemática e pode impor limites quando doses inferiores a 1UI são requeridas. Nestas insulinas de longa ação, embora a diluição possa ser considerada (na seringa e não no frasco), esta pode alterar a estabilidade da molécula, tornando o seu efeito mais imprevisível <sup>(133)</sup>. A insulina glargina, particularmente, não deve ser misturada ou diluída porque a absorção lenta depende do seu pH e interação com o tecido adiposo subcutâneo <sup>(158)</sup>.

No início da insulinoterapia, os animais devem permanecer hospitalizados durante 24 a 48 horas, por forma a serem feitas medições de glicémia sequenciais: no momento da

administração e três, seis, nove <sup>(121)</sup> e, se necessário, 12 horas depois <sup>(45,46)</sup>. Isto permite a identificação de hipoglicémia (concentração de glucose sanguínea inferior a 80 mg/dL) nos animais particularmente sensíveis à ação da insulina e, portanto, a necessidade de ajustes da dose, antes da alta médica <sup>(45)</sup>. O objetivo da primeira consulta não é o de conseguir um controlo glicémico ótimo, mas sim o de iniciar a reversão dos desequilíbrios metabólicos induzidos pela doença, permitir ao animal ajustar-se à insulina e alterações de dieta, e fornecer aos proprietários alguns dias para que se acostumem à terapia de insulina feita em casa <sup>(46)</sup>. Aquando da alta médica, os proprietários devem ser instruídos acerca da manipulação, armazenamento e administração da insulina de forma correta, e do tipo de seringa apropriado para a concentração da formulação comercial escolhida <sup>(63,126)</sup>.

A necessidade de insulina não é constante num mesmo animal diabético, variando de acordo com fatores ambientais, exercício e resolução da glucotoxicidade. Qualquer alteração na dose de insulina deve ser feita com base nas tendências observadas ao longo de vários dias e integrada com outras informações acerca do estado geral do paciente <sup>(132)</sup>.

#### **2.8.4.2.1. Insulina *lente* (Caninsulin®)**

Dada a facilidade de acesso a este tipo de insulina em medicina veterinária, e dada a obrigação legal dos médicos veterinários, na União Europeia, para a utilização de insulinas aprovadas para uso veterinário, esta tem sido a insulina de escolha na maioria dos casos de DM felina <sup>(63)</sup>.

A maioria dos gatos requer uma dose inicial baixa. Pacientes não cetóticos devem ter uma dose inicial de 0,25 a 0,5 UI por kg de peso (tendo como base a dose ideal por peso), por injeção (máximo de três UI por gato), duas vezes por dia <sup>(63,132)</sup>. De um modo geral, gatos com uma hiperglicémia marcada (superior 360 mg/dL) podem iniciar o tratamento com uma dose de 0,5 UI, e os que apresentam uma hiperglicémia moderada (inferior a 360 mg/dL) com uma dose de 0,25 UI <sup>(63,151)</sup>. A dose inicial não deve ser alterada, a menos que ocorra hipoglicémia, uma vez que podem ser necessários vários dias até que se notem os efeitos da insulina e do impacto das alterações na dieta na resposta à insulina <sup>(126)</sup>. No caso de ocorrer hipoglicémia a dose deve ser reduzida em pelo menos uma UI <sup>(151)</sup>. A utilização de seringas de insulina calibradas para 40 UI/mL ajuda a evitar erros de dosificação <sup>(132)</sup>.

A dose de insulina pode ser aumentada nos animais cuja resposta à terapia não é adequada, mas os ajustes não devem ser rápidos, uma vez que a acumulação pode ocorrer, aumentando o risco de episódios de hipoglicémia. Os aumentos da dose devem ser feitos com cautela variando de 0,5 a uma UI por injeção, dependendo do paciente <sup>(132)</sup>. Alguns autores não recomendam doses superiores a 0,5 UI/Kg duas vezes por dia nas primeiras três semanas <sup>(151)</sup>.

Um animal que apresente uma glicémia anterior à administração de insulina inferior a 150 mg/dL, ou apresente hipoglicémia clínica ou bioquímica, deve ver a mesma adiada por 12 horas e a dose deve ser ajustada de acordo. Se ao fim de 24 horas a concentração de glucose sanguínea permanecer baixa, a possibilidade de remissão deve ser tida em conta <sup>(151)</sup>.

#### 2.8.4.2.2. Insulinas de longa ação – glargina (Lantus®), detemir (Levemir®) e PZI humana (ProZinc®)

As insulinas glargina ou PZI humana são, atualmente, recomendadas pela *American Animal Hospital Association (AAHA)* no tratamento de gatos recém-diagnosticados com DM <sup>(126)</sup>. A insulina detemir apresenta um perfil de eficácia semelhante à glargina <sup>(157)</sup> e o protocolo de utilização é igualmente semelhante <sup>(133)</sup>.

A insulinoterapia deve ser começada com uma dose de uma UI/gato a cada 12h <sup>(126)</sup>. Alguns autores recomendam utilizar esta dose em casos em que não há possibilidade de monitorização hospitalar da resposta à insulina nos primeiros dois a três dias. Se tal for possível pode iniciar-se com uma dose de 0,5 UI/kg, quando a glicémia é superior a 360 mg/dL, ou de 0,25 mg/kg se a glicémia for inferior <sup>(133)</sup>. As medições de glicémia devem ser feitas a cada duas ou três horas nos animais tratados com insulina PZI, ou a cada quatro horas no animais tratados com insulina glargina ou detemir, durante 10 a 12 horas após administração da insulina. Se durante este período a glicémia for inferior a 150 mg/dL deve reduzir-se a dose em 0,5 UI/gato <sup>(126)</sup>.

Após esta fase inicial, e caso não ocorra agravamento dos sinais, ou episódios de hipoglicémia, o paciente deve ser reavaliado uma semana depois, e todas as semanas durante o primeiro mês <sup>(126)</sup>. A AAHA refere que sempre que um animal apresente uma concentração de glucose sanguínea inferior a 150 mg/dL, a dose de insulina deve ser reduzida em 0,5 UI/injeção. Adicionalmente, se houver persistência de sinais com hiperglicémia marcada, a dose deve ser aumentada em uma UI/gato, sem nunca ultrapassar uma dose total de três UI/gato <sup>(126)</sup>. Contudo há autores que recomendam a implementação de um protocolo mais pormenorizado, tal como consta na Tabela 24 <sup>(133)</sup>.

**Tabela 24 – Protocolo de dosificação de glargina ou detemir, com monitorização de glucose sanguínea a cada uma ou duas semanas, usando glucómetros calibrados para pacientes humanos [adaptado de Roomp e Rand (2013) <sup>(133)</sup>]**

Parâmetros utilizados no ajuste da dose	Alteração da dose
Glicémia pré-administração superior a 216 mg/dL com um nadir não hipoglicémico ou nadir de glicémia superior a 180 mg/dL	Aumentar a dose em 0,25-1,0 UI, dependendo do grau de hiperglicémia e dose total de insulina
Glicémia pré-administração superior a 180 mg/dL mas inferior a 216 mg/dL ou nadir de glicémia de 90 a 160 mg/dL	Não alterar a dose
Glicémia pré-administração de 198 a 252 mg/dL ou nadir de glicémia de 54 a 72 mg/dL	Manter ou reduzir a dose com base em informações do nadir, consumo de água, glicosúria e próxima concentração de glucose sanguínea
Glicémia pré-administração inferior a 180 mg/dL ou nadir de glicémia inferior a 54 mg/dL	Reduzir a dose em 0,5-1UI dependendo da glicémia e da dose total; se a dose total é 0,5-1UI a cada 24h parar com as administrações de insulina e avaliar a possibilidade de remissão diabética
Sinais clínicos de hipoglicémia	Reduzir a dose em 50%



### 2.8.5. Tratamento da CAD e SHH

Os objetivos do tratamento dos pacientes em CAD ou com SHH são: (1) restabelecer a hidratação e o volume vascular, (2) resolver os desequilíbrios eletrolíticos, (3) iniciar a insulinoterapia para auxiliar a reduzir os níveis de glicose e reverter a produção de corpos cetônicos e (4) tratar doenças concomitantes <sup>(97)</sup>.

O primeiro passo no tratamento é o início da fluidoterapia. Pacientes hipovolêmicos requerem estabilização inicial com *bolus* de fluidoterapia IV. Os parâmetros de avaliação da perfusão (frequência cardíaca, “qualidade” de pulso, estado mental, cor das mucosas, tempo de repleção capilar e pressão sanguínea) devem ditar se os *bolus* são necessários antes de se iniciar a fluidoterapia com taxas de reidratação <sup>(98)</sup>. A insulinoterapia só deve ser iniciada em pacientes hidratados e com os desequilíbrios eletrolíticos corrigidos, uma vez que a sua administração causa um desvio de fluidos e eletrólitos do espaço extracelular para o espaço intracelular, exacerbando a hipovolêmia <sup>(97,98)</sup>.

A maioria dos cristalóides comerciais são apropriados para ressuscitação e reidratação. Tradicionalmente, a solução salina a 0,9% é a solução de escolha, uma vez que muitos pacientes estão hiponatremicos <sup>(98)</sup>. Na verdade, os níveis de sódio podem ser enganadores uma vez que a hiperglicemia atrai água para o espaço vascular, diluindo o sódio existente e causando uma pseudohiponatremia <sup>(97)</sup>. Para determinar se o grau de hiponatremia é apropriado para a hiperglicemia, pode usar-se a regra de que por cada acréscimo de 100 mg/dL na glicose sanguínea há uma diminuição de 1,6 mg/dL em sódio. Se o valor de sódio corrigido se encontrar dentro dos valores normais, a natremia normaliza-se à medida que a glicemia diminuir. Se o sódio corrigido estiver abaixo dos valores de referência, isto significa que houve perdas de sódio e pode utilizar-se uma solução rica neste ião, pelo menos inicialmente. Se o valor não corrigido estiver dentro dos valores normais mesmo na presença de hiperglicemia, isto significa que houve perdas de água e estamos na presença de hiperosmolaridade <sup>(98)</sup>.

Adicionalmente, a solução salina a 0,9% causa uma acidose metabólica hiperclorêmica, pelo que soluções cristalóides tamponadas como o Lactato de Ringer®, Normosol-R®, Plasma-Lyte®, podem ser mais apropriadas, com a vantagem de apresentarem uma quantidade suficiente de sódio <sup>(97)</sup>. Soluções hipotônicas não estão indicadas no tratamento dos pacientes diabéticos, apesar da hiperosmolaridade, uma vez que um decréscimo rápido na osmolaridade plasmática resulta em edema cerebral. A maioria dos pacientes deve ser reidratada durante seis a 24 horas, sendo que a reposição rápida de fluidos só deve ser efetuada em pacientes em choque <sup>(45)</sup>. A taxa de fluidos depende da avaliação clínica do estado de hidratação e presença de doenças concorrentes, como por exemplo insuficiência renal crônica ou cardiomiopatia, que podem militar a taxa de infusão <sup>(159)</sup>.

A reidratação dos animais com SHH requer uma fluidoterapia mais conservadora, por forma a não causar alterações bruscas na osmolaridade sanguínea. Nestes pacientes a reidratação pode levar 36 a 48 horas <sup>(159)</sup>. Caso os sinais neurológicos estejam presentes antes

do tratamento, deve assumir-se a presença de edema cerebral e utilizar manitol (0,5-1,5 g/kg)<sup>(98)</sup>.

Os desequilíbrios de potássio devem ser resolvidos de imediato. Apesar de os valores poderem estar normais ou elevados, a maioria dos pacientes com CAD ou SHH apresenta depleção em potássio, que se agrava com o início da fluidoterapia. A hipocalémia causa fraqueza muscular, ventroflexão cervical, arritmias cardíacas, hipotensão e falência dos músculos respiratórios em animais severamente afetados<sup>(97,98)</sup>. Idealmente, a suplementação em potássio deve fazer-se quando o potássio sérico é inferior a 5 mEq/L<sup>(98)</sup>, baseando-se na medição da concentração sérica de potássio (Tabela 25). No entanto, quando não é possível realizar-se uma medição exata deve-se adicionar 40 mEq de KCl por cada litro de fluidos IV. Pacientes hipercalémicos e oligúricos, não devem ver a sua fluidoterapia suplementada com potássio, antes que a taxa de filtração glomerular esteja restaurada<sup>(45)</sup>.

**Tabela 25 – Suplementação em potássio dos pacientes com CAD ou SHH. A taxa máxima de infusão está calculada de modo a não ultrapassar os 0,5 mEq/kg/h [adaptado de Ford e Mazzaferro (2012)<sup>(160)</sup>].**

<b>K<sup>+</sup> plasmático (mEq/L)</b>	<b>KCl a adicionar a 1L de solução (mEq/L)</b>	<b>Taxa máxima de infusão (mL/kg/h)</b>
<b>3,5-5</b>	20 24	
<b>3-3,4</b>	30	16
<b>2,5-2,9</b>	40	11
<b>2-2,4</b>	60	8
<b>&lt;2</b>	80	6

A suplementação de fosfato deve ser feita quando os níveis séricos são inferiores a 1,5 mg/dL ou se ocorrer anemia hemolítica. A taxa de infusão deve ser de 0,01 a 0,03 mmol/kg/h e deve utilizar-se soluções que não contenham cálcio, como a solução salina a 0,9%<sup>(45)</sup>.

A suplementação com bicarbonato raramente é necessária, uma vez que a acidose se resolve com a fluidoterapia e reversão da cetose. A administração de bicarbonato, antes da correção da calémia, pode ter efeitos graves, uma vez que agrava a hipocalémia à medida que o potássio entra nas células, por troca com os iões hidrogénio que vêm tamponar os iões bicarbonato no espaço vascular. Por outro lado, pode também causar hipernatrémia, hiperosmolaridade, ou acidose paradoxal do sistema nervoso central, que por sua vez causa depressão, estupor, coma e morte. Desta forma, a terapia com bicarbonato está reservada para pacientes com acidémia severa (pH <7,1; bicarbonato <8 mmol/L) e sinais consistentes com acidose metabólica severa como hipertensão refratária, arritmias e presença de estupor ou coma<sup>(97)</sup>.

A hipomagnesiémia é um distúrbio eletrolítico bastante reconhecido em pacientes com CAD ou severamente doentes. Clinicamente, pode ser inaparente ou apresentar-se sob a forma refratária. O sulfato de magnésio (4 mEq/mL) é adicionado à fluidoterapia em infusão contínua, numa dose de 0,5 a 1 mEq/kg/dia<sup>(98)</sup>.

Os objetivos da insulinoterapia em pacientes com CAD são os de reduzir lentamente a glicemia e inibir a lipólise e a cetogênese. O uso de insulinas de longa ação não está recomendado. Devem utilizar-se insulinas regulares (Humulin®, Actrapid®, Insuman®) no tratamento inicial da CAD e SHH. Tem havido uma progressão em medicina veterinária, no sentido de se utilizarem infusões contínuas de insulina, em vez da tradicional administração intramuscular intermitente. Esta última deve ficar reservada para casos não complicados ou casos em que as restrições econômicas não permitem utilizar as infusões contínuas <sup>(98)</sup>. A administração subcutânea não está recomendada devido a problemas de absorção, especialmente em animais desidratados <sup>(45,97)</sup>. A Tabela 26 e a Tabela 27 mostram os protocolos de administração de insulina e ajuste das taxas de infusão, em gatos com CAD e SHH.

**Tabela 26 – Protocolos de insulinoterapia para pacientes com CAD ou SHH [adaptado de Koenig (2013) <sup>(97)</sup>].**

<b>Tipo de insulina</b>	<b>Dose inicial para a CAD</b>	<b>Dose inicial para a SHH</b>	<b>Acompanhamento</b>
<b>IM</b>	0,2 a 0,25 UI/kg; depois 0,1 U/kg a cada 2 a 4 horas	0,1 U/kg; depois 0,05 UI/kg a cada 2 a 4 horas	Medir a glicemia a cada 4 horas. O objetivo é o de reduzir a glicemia em 50-75 mg/dL/h. As doses subsequentes de insulina são aumentadas ou diminuídas em 25% para atingir este objetivo. Adicionar dextrose à fluidoterapia quando a glucose é <250 mg/dL
<b>Infusão contínua</b>	Diluir 1,1 UI/kg em 250 ml 0,9% NaCl. Iniciar a infusão a uma taxa de 10 mL/h	Diluir 0,5 UI/kg em 250 ml 0,9% NaCl. Iniciar a infusão a uma taxa de 10 mL/h	Medir glicemia a cada 2 horas e ajustar a taxa de infusão contínua de acordo com a necessidade (Tabela 27)

**Tabela 27 – Protocolo de ajuste da taxa de infusão contínua e suplementação em dextrose, em função da glicemia [adaptado de Ford e Mazzaferro (2012) <sup>(160)</sup>]**

<b>Glucose sanguínea (mg/dL)</b>	<b>Taxa de infusão contínua (mL/h)</b>	<b>Suplementação com dextrose</b>
<b>&gt;250</b>	10	-
<b>200-250</b>	7	2,5% dextrose
<b>150-199</b>	5	2,5% dextrose
<b>100-149</b>	5	5% dextrose
<b>100</b>	0	5% dextrose

O protocolo com insulina regular deve ser continuado até que o animal esteja hidratado, sem distúrbios eletrolíticos e a comer, altura em que pode iniciar-se a terapia com insulinas de longa ação <sup>(97,98)</sup>.

As complicações da CAD e da SHH são frequentes e normalmente resultam de uma monitorização ineficiente ou tratamento agressivo. As complicações mais frequentes são a hipoglicemia, sinais de disfunção do sistema nervoso central devido a edema cerebral,

hipernatrêmia, hiperclorêmia e hipocalêmia severas, e anemia hemolítica devido a hipofosfatêmia <sup>(45)</sup>.

## **2.9. Monitorização do controlo diabético**

A frequência de monitorização do paciente diabético é variável, embora algum tipo de avaliação seja recomendado a cada quatro a 12 semanas. Os animais recém-diagnosticados devem ser avaliados com maior frequência, a cada uma a duas semanas, enquanto se determina a dose apropriada de insulina <sup>(126)</sup>. Uma proporção substancial de gatos entra em remissão alguns meses após início do tratamento, e requerem uma monitorização mais apertada no sentido de evitar episódios de hipoglicémia <sup>(135)</sup>.

Os métodos de monitorização podem ser classificados em indiretos e diretos. Os métodos indiretos incluem a avaliação da ingestão de água, avaliação da presença de glicosúria e cetonúria e mensuração da concentração de proteínas glicosiladas, como a frutamina. Os métodos diretos incluem as medições sequenciais da concentração de glucose sanguínea [curva de glicémia (CG)] ou monitorização contínua da glicémia através de uma sonda subcutânea <sup>(161)</sup>.

Um fator importante na monitorização do controlo diabético em gatos é a propensão destes animais para desenvolver uma hiperglicémia induzida pelo *stress*. Desta forma, uma monitorização médica demasiado intensiva não é aconselhável e as curvas de glicémia devem ser efetuadas apenas quando há a perceção da necessidade de alteração da dose de insulina. O parâmetro inicial a ter em conta na avaliação do gato diabético é a opinião subjetiva dos proprietários acerca do estado geral do animal, associada ao exame de estado geral e estabilidade do peso corporal. Quando o proprietário se mostra insatisfeito com o estado do animal ou se observam alterações no exame clínico, testes adicionais devem ser equacionados no sentido de avaliar a eficácia do controlo glicémico, a existência de doenças concomitantes ou a necessidade de ajustes na dose de insulina devido a hiperglicémias persistentes ou episódios de hipoglicémia <sup>(45)</sup>.

### **2.9.1. Concentração de frutamina sérica**

As frutaminas são proteínas glicadas que resultam da ligação irreversível, não enzimática e insulino-independente, da glucose a proteínas séricas, principalmente albumina, e são utilizadas para monitorizar o controlo da glicémia em cães e gatos diabéticos <sup>(161)</sup>. As concentrações de frutaminas séricas são um marcador da concentração de glucose sanguínea média. A extensão da glicosilação da frutamina relaciona-se diretamente com a concentração de glucose sanguínea durante as duas a três semanas anteriores, não sendo afetada por aumentos agudos na glicémia, como acontece com a hiperglicémia de *stress*, em gatos <sup>(103,162)</sup>.

Na interpretação dos resultados é importante lembrar que condições como a hipoproteinémia ou hipoalbuminémia podem reduzir a concentração de frutamina abaixo dos

valores de referência <sup>(103)</sup>. Por outro lado, um *turnover* proteico aumentado, como acontece no hipertiroidismo, pode ter o mesmo efeito <sup>(161)</sup>.

Os valores de referência variam entre laboratórios e fontes bibliográficas consultadas. Feldman e Nelson (2004) referem valores entre 190 e 365  $\mu\text{mol/L}$  <sup>(103)</sup>, enquanto Thoresen e Bredal (1995) valores entre 146-271  $\mu\text{mol/L}$  <sup>(163)</sup>. A maioria dos pacientes apresenta um controlo glicémico satisfatório se os valores de frutossamina sérica forem inferiores a 500  $\mu\text{mol/L}$  <sup>(121,164)</sup>. Valores acima deste sugerem um controlo glicémico inadequado e acima dos 600  $\mu\text{mol/L}$  indicam uma falha grave no controlo glicémico. Valores na metade inferior do intervalo de referência ou abaixo dos valores de referência devem levantar suspeitas acerca da ocorrência de períodos de hipoglicémia. O efeito de Somogyi (secção 2.10.3) deve ser suspeitado se, num animal com persistência dos sinais clínicos de DM, os valores de frutossamina estiverem dentro dos valores de referência, se não estivermos na presença de hipoproteinémia ou hipoalbuminémia <sup>(103,121)</sup>. É importante notar que, embora os valores aumentados de frutossamina indiquem um mau controlo glicémico, não é possível, a partir da sua leitura, inferir sobre as causas <sup>(161)</sup>.

### **2.9.2. Concentração de hemoglobina glicosilada**

A hemoglobina glicosilada é uma proteína que resulta da ligação irreversível, não enzimática e insulino-independente da glucose à hemoglobina nos eritrócitos, e é um marcador da concentração média de glucose sanguínea durante o tempo de vida dos eritrócitos, que no gato é cerca de 70 dias <sup>(103)</sup>. A anemia e a policitémia podem reduzir ou aumentar, respetivamente, os valores medidos. O hematócrito deve ser tido em consideração aquando da interpretação os valores de hemoglobina glicosilada <sup>(121)</sup>.

Esta análise não se encontra ainda comercialmente disponível em medicina veterinária, pelo que a medição da concentração de frutossamina sérica continua a ser a mais utilizada <sup>(161)</sup>.

### **2.9.3. Monitorização da glicosúria e cetonúria**

A monitorização ocasional, em ambiente doméstico, da urina dos gatos diabéticos, no sentido de avaliar a presença de glicosúria e cetonúria é benéfico por diversas razões: (1) em animais com problemas de cetose recorrente, para avaliar sobre a presença de cetonúria, (2) em animais em remissão diabética, avaliando a existência da remissão ou glicosúria recorrente, (3) e em animais com suspeita de hiperglicémia de *stress*, para fazer a distinção entre hiperglicémia transitória e persistente <sup>(103)</sup>.

A recolha de urina pode ser facilitada pela redução de areia no areão do gato, ou substituição por material não absorvente. Existem também produtos disponíveis no mercado (Glucotest® Feline Urinary Glucose Detection System, Purina®) que, misturados diretamente na areia, permitem a visualização de mudança de cor caso haja presença de glucose na urina <sup>(103)</sup>.

Apesar da validade em concluir acerca da eficácia do controlo glicémico, através da monitorização da glicosúria, esta só deve ser utilizada para avaliar a necessidade de uma

investigação mais aprofundada e nunca, sem mais informações, para fazer alterações na dose de insulina <sup>(103,161)</sup>.

#### 2.9.4. Curvas de glicémia

Quando um ajuste na dose de insulina se torna aparentemente necessário, uma curva de glicémia deve ser realizada para fornecer orientações para esse ajuste. A avaliação de uma CG é essencial na regulação inicial do paciente diabético, e é necessária nos animais em que ocorreram manifestações clínicas de hiper ou hipoglicémia. Uma vez que a hiperglicémia de *stress* é um problema real em gatos, é importante reduzir o número de CG ao essencial, por forma a evitar a que o animal desenvolva aversão às avaliações periódicas. Desta forma, a determinação da necessidade de elaboração de uma CG deve depender da história clínica, exame físico e concentração de frutossamina sérica <sup>(103)</sup>. Quando um ajuste de dose é adotado, uma curva de glicémia deve ser feita uma semana depois, no sentido de avaliar a resposta do paciente à insulina <sup>(126)</sup>.

Uma CG tradicional requer a recolha de sangue a cada duas horas, começando idealmente, imediatamente antes da administração de insulina e continuando até à hora da próxima administração. Os pacientes devem comer a quantidade normal à hora habitual. Se a CG apresentar um declive negativo acentuado ou se o valor de glicémia se aproximar dos 100 mg/dL, a próxima amostra de sangue deve ser recolhida dentro de 60 minutos <sup>(161)</sup>. Em gatos tratados com insulinas com maior duração, como a glargina, a medição de quatro em quatro horas é, normalmente, suficiente <sup>(152)</sup>.

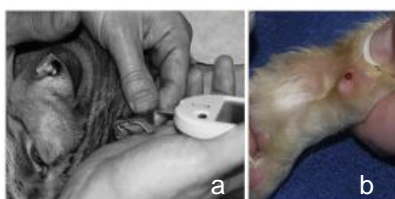
Tradicionalmente, os pacientes eram admitidos nos CAMV para que se elaborasse uma CG, o que apresentava limitações substanciais, uma vez que os animais hospitalizados estão sujeitos a um *stress* acrescido, que se traduz em anorexia e hiperglicémia de *stress*, para além de que há uma alteração substancial nas rotinas diárias <sup>(161)</sup>. Atualmente, a grande maioria dos proprietários de gatos diabéticos efetua uma monitorização diária da glicémia, utilizando glucómetros portáteis. Esta monitorização feita em casa traz várias vantagens: permite um controlo glicémico mais apertado, o que aumenta a probabilidade de remissão diabética; reduz os riscos de sobredosagem de insulina, protegendo o proprietário e o animal de uma administração de insulina quando a glicémia é baixa; permite ao clínico ter uma ideia mais clara dos efeitos da insulina sobre o paciente, algo que não seria possível se as medições fossem feitas sempre em ambiente hospitalar, e reduz o número de visitas ao veterinário, reduzindo os inconvenientes e despesas que poderiam levar os proprietários a adiar as reavaliações do paciente <sup>(161,164)</sup>.

Habitualmente, as concentrações de glucose são medidas utilizando um glucómetro portátil. A escolha do glucómetro é importante, uma vez que os aparelhos concebidos para a utilização em humanos tendem a subestimar a glicémia em cães e gatos, em 25% a 30% <sup>(164)</sup>. Quando as concentrações de glucose sanguínea são altas este erro tem pouco impacto clínico, mas torna-se mais significativo quando a glicémia está abaixo dos 200 mg/dL, uma vez que

pode ser crítico para a identificação do nadir e resultar numa redução inapropriada da dose de insulina <sup>(161)</sup>. Os glucómetros desenhados para utilização em pacientes veterinários têm a vantagem de estarem ajustados para cães e gatos, e necessitarem de uma quantidade menor de sangue, mas têm a desvantagem de não serem tão acessíveis, pelo que, atualmente, os glucómetros desenhados para pacientes humanos continuam a ser mais utilizados <sup>(164)</sup>. Independentemente do glucómetro utilizado, as correntes científicas mais recentes concordam que o mais importante é que a monitorização e a elaboração da curva de glicémia sejam feitas em casa e não em ambiente hospitalar <sup>(103,126,136,152,161,164)</sup>.

Variações no hematócrito do paciente podem também ter influência na medição da glicémia com glucómetros portáteis. A policitémia causa uma falsa redução na glicémia, e a anemia um falso acréscimo. Nestes últimos, uma hipoglicémia pode não ser devidamente identificada através destes sistemas, sendo necessário a recorrer a análises bioquímicas séricas para a confirmação <sup>(161)</sup>.

A punção da veia marginal da orelha é o procedimento mais comum para recolha de sangue para leitura no glucómetro portátil, podendo também puncionar-se a almofada plantar pisiforme (Figura 16) <sup>(103,164)</sup>.



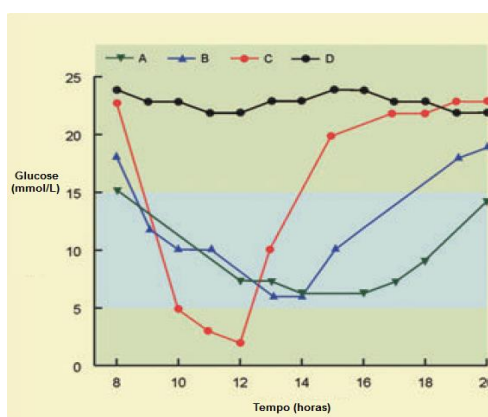
**Figura 16 – Locais de punção para recolha de sangue para leitura da glicémia em glucómetro portátil. a – punção da veia auricular marginal [adaptado de Feldman e Nelson (2004) <sup>(103)</sup>]; b – punção da almofada plantar pisiforme [adaptado de Ford e Lynch (2013) <sup>(164)</sup>].**

A eficácia da insulina, o nadir de glucose e duração do efeito da insulina, são as informações mais importantes a retirar da CG (Figura 17). A eficácia da insulina em reduzir a glicémia é o primeiro parâmetro a avaliar e deve ter-se em conta, simultaneamente, a concentração máxima de glucose, a dose de insulina e a diferença entre as concentrações máxima e mínima de glucose, ou seja, o diferencial de glucose sanguínea. Por exemplo, um diferencial de 50 mg/dL é aceitável se a glicémia variar entre os 120 e os 170 mg/dL, mas inaceitável se variar entre os 350 e os 400 mg/dL <sup>(121)</sup>.

Idealmente, a glicémia deve variar entre os 100 e os 300 mg/dL entre administrações de insulina. Se a insulina não for eficaz na redução da glicémia deve considerar-se uma subdosagem, ineficácia da insulina ou causas de insulinoresistência. De uma forma geral, uma subdosagem deve ser considerada quando a dose administrada é inferior a uma UI/kg por administração, e a ineficácia da insulina ou insulinoresistência devem ser consideradas quando a dose administrada é superior àquele valor. O clínico deve ter sempre em mente a possibilidade do efeito de Somogyi e da hiperglicémia induzida pelo *stress* <sup>(103)</sup>.

Se a insulina for eficaz na redução da glicémia, o próximo parâmetro a avaliar é a concentração mais baixa de glucose, ou nadir. O nadir dependerá do protocolo utilizado, o qual depende do tipo de insulina e do protocolo seguido. Num animal tratado com insulina glargina poderá utilizar-se os valores referidos na Tabela 24. A descrição que se segue é baseada num protocolo com insulina lente, referido por Feldman e Nelson (2004) <sup>(103)</sup>. O nadir deve situar-se entre os 100 e os 125 mg/dL. Se o nadir for superior a 150 mg/dL pode ser necessário um aumento na dose de insulina e se for inferior deve equacionar-se uma redução na dose. Se for este o caso, a redução dependerá da dose administrada na altura da construção da CG, e varia entre os 10 e os 25%. Se o gato estiver a receber uma dose elevada de insulina (superior a 1,5 UI/kg) poderá ser benéfico reiniciar-se a insulino-terapia com as doses recomendadas para um animal recém-diagnosticado, com os ajustes subsequentes feitos a partir deste ponto <sup>(103)</sup>. Nos gatos tratados com glargina, a concentração de glucose sanguínea medida às 12 horas após o início da construção da CG pode ser mais benéfico do que determinação do nadir, uma vez que este pode ser inaparente <sup>(133)</sup>.

A duração da ação da insulina pode ser avaliada se o nadir for superior a 80 mg/dL e não houver um decréscimo demasiado rápido da glicémia após a administração de insulina. Caso contrário, a ocorrência do efeito de Somogyi pode reduzir falsamente a duração aparente do efeito da insulina. A duração do efeito é definida como o tempo que decorre entre a administração da insulina e o retorno da glicémia a cerca de 250 mg/dL, após atingir o nadir <sup>(121)</sup>. Esta duração depende do tipo de insulina utilizada (Tabela 23).



**Figura 17 – CG representativas, em animais tratados com insulinas de ação intermédia, em regime BID, às oito horas da manhã e às 20 horas. A área a azul representa o intervalo de glicémia preferencial [5-15 mmol/l <sup>(46)</sup> ou 100-300 mg/dL <sup>(103)</sup>]. A – curva ideal; B – Curta duração do efeito da insulina; C – efeito de Somogyi após um decréscimo rápido na glicémia; D – resposta insuficiente à insulina (erros de administração ou manuseamento da insulina, efeito de Somogyi, insulino-resistência, má absorção da insulina, anticorpos anti-insulina) [adaptado de Reusch e Kooistra (2010) <sup>(46)</sup>].**

A reprodutibilidade das CG difere de gato para gato, devido a factos como alterações na dose de insulina administrada, inconsistência na absorção de insulina do local de deposição SC, dieta, nível de exercício, *stress*, excitação, doenças concorrentes ou libertação de



hormonas contrarreguladoras <sup>(121)</sup>. Num estudo feito com 7 gatos diabéticos com o objetivo de avaliar a variabilidade diária das CG geradas em casa e ambiente hospitalar, mais de metade das curvas geradas em casa, no mesmo animal, resultariam em diferentes recomendações para o ajuste da dose de insulina. A variabilidade foi tanto maior quanto mais fraco o controlo glicémico. Os autores concluíram, também, que a colheita de sangue em dois dias consecutivos resulta numa hiperglicémia de *stress* no segundo dia, pelo que a construção de CG em dias consecutivos deve ser evitada <sup>(165)</sup>. Desta forma, os ajustes na dose de insulina devem ser feitos com base em apenas uma CG, em associação com os dados da história clínica, exame clínico e, se necessário, concentração de frutamina sérica <sup>(121)</sup>.

## **2.10. Complicações da insulinoterapia e causas de insulinoresistência**

As complicações da insulinoterapia resultam num controlo inadequado da glicémia, traduzido na incapacidade de resolver dos sinais clínicos, manter o animal saudável e evitar o desenvolvimento de complicações da doença. As causas subjacentes a este problema podem ser a incapacidade de resolução da hiperglicémia ou de evitar a hipoglicémia. As complicações da insulinoterapia mais comuns em gatos diabéticos são: hipoglicémia recorrente; sobredosagem de insulina, resultando no fenómeno de Somogyi; avaliação incorreta do controlo glicémico devido a hiperglicémia de *stress*, absorção inadequada da insulina a partir do local de deposição SC; curta duração do efeito da insulina; insulinoresistência causada por doenças concorrentes <sup>(103)</sup>.

O primeiro passo na avaliação de um caso com um controlo glicémico insuficiente é perceber se o problema reside em fatores associados à manipulação ou administração da insulina pelo proprietário do animal. A insulina pode ficar inativada se sofrer congelamento, se ficar exposta a temperaturas elevadas ou se for agitada vigorosamente. Estes problemas podem ser facilmente avaliados pela administração de insulina de uma embalagem nova. A administração inapropriada (por exemplo administração intradérmica, ou remoção da seringa durante a administração) ou falha no cumprimento das rotinas de administração e alimentação são também causas possíveis. Alguns proprietários podem ter dificuldades em dosar a quantidade de insulina administrar, especialmente quando as doses são muito baixas. A técnica de administração e o regime alimentar devem ser revistos, devem ser utilizadas seringas com calibração apropriada para a dose a administrar e os proprietários aconselhados a manter as rotinas, se um paciente não estiver a responder à terapia <sup>(132,133,166)</sup>.

### **2.10.1. Hiperglicémia de *stress***

A hiperglicémia transitória é um problema reconhecido em gatos rebeldes ou assustados, resultado da libertação de catecolaminas, lactato e, presumivelmente, do aumento de produção de glucose hepática <sup>(103,167)</sup>. Para além de interferir com o processo de diagnóstico

(secção 2.6), pode também interferir com a capacidade de avaliar a eficácia da insulino-terapia. O *stress* está associado à contenção e venipunção, e torna-se um fenómeno comum nas apresentações ao veterinário. A hiperglicémia permanece elevada durante horas, mesmo após administração de insulina, podendo levar à conclusão errada de que o paciente não responde apropriadamente terapia. Nesta altura a dose é normalmente aumentada, e uma nova curva de glicémia aconselhada uma a duas semanas mais tarde, criando-se um ciclo vicioso que acaba por originar o aparecimento do fenómeno de Somogyi, hipoglicémia clínica ou suspeita de insulino-resistência. Deve-se suspeitar de hiperglicémia de *stress* quando existe uma disparidade entre os valores de glicémia medidos e os resultados da história clínica e do exame físico ou se o valor de glicémia em jejum se encontrar dentro dos valores aceitáveis, mas aumentar consistentemente em medições subsequentes <sup>(103)</sup>.

### **2.10.2. Hipoglicémia**

A hipoglicémia é uma complicação comum, podendo ser sintomática ou assintomática, sendo esta última mais frequente. A hipoglicémia sintomática é mais provável de acontecer após resolução repentina de doenças causadoras de insulino-resistência, com uma sobreposição excessiva do efeito da insulina entre administrações consecutivas, após anorexia prolongada, ou em gatos que entram em remissão diabética. A abordagem inicial à hipoglicémia é a descontinuação das administrações de insulina até que ocorra hiperglicémia, altura em que a dose de insulina é reduzida em 25 a 50%. Se, mesmo assim, houver persistência da hipoglicémia, dois cenários devem ser equacionados: a duração do efeito da insulina é superior ao tempo que decorre entre duas administrações consecutivas, ou o paciente passou para uma condição não insulino-dependente. Esta última é a principal suspeita em pacientes em que uma pequena dose de insulina resulta em hipoglicémias recorrentes. A insulino-terapia deve ser descontinuada e a dieta adaptada, por forma a minimizar a recorrência de hiperglicémia <sup>(103)</sup>.

### **2.10.3. Sobredosagem de insulina e fenómenos contrarreguladores**

O fenómeno de Somogyi resulta de uma resposta fisiológica normal períodos de hipoglicémia ou a decréscimos abruptos na glicémia, independentemente do nadir de glucose (Figura 17 C) <sup>(121)</sup>. Em condições metabólicas normais, o sistema nervoso central é totalmente dependente da glucose e contrapõe o declínio na sua concentração com uma resposta neurogénica e hormonal controlada, mobilizando as reservas de glicogénio e lípidos para aumentar a glicémia <sup>(168)</sup>. Ocorre uma indução da produção de glucose hepática e secreção de hormonas diabetogénicas, nomeadamente epinefrina e glucagon, causando uma hiperglicémia marcada e duradoura. Este fenómeno ocorre, em parte, porque o animal diabético não produz insulina suficiente para travar o aumento contínuo da concentração de glucose <sup>(121)</sup>.

As doses de insulina que desencadeiam o fenômeno de Somogyi são imprevisíveis. Feldman e Nelson (2004) <sup>(103)</sup> sugerem que a dose de insulina seja reduzida em uma a duas UI e que a resposta clínica do paciente seja avaliada pelo proprietário durante dois a cinco dias. Se os sinais clínicos se agravarem outras causas de resistência à insulina devem ser equacionadas. Contudo, se o proprietário notar melhorias nos sinais clínicos a redução sequencial da dose deve continuar. Alternativamente, o tratamento pode ser recommençado com as doses recomendadas para um paciente recém-diagnosticado <sup>(103)</sup>.

#### **2.10.4. Duração do efeito da insulina**

Uma curta duração do efeito da insulina é uma das causas mais comuns de fraco controle glicêmico, mesmo com administrações bdiárias, sendo mais comum com insulinas de ação intermédia mas podendo ocorrer, numa menor proporção de gatos, com insulinas de longa duração <sup>(103,133)</sup>. Como resultado, uma hiperglicemia significativa (>300 mg/dL) ocorre durante várias horas por dia com persistência e agravamento dos sinais clínicos. A mudança do tipo de insulina administrada ou aumento da frequência de administração são os procedimentos apropriados para esta situação <sup>(103)</sup>.

Uma duração prolongada do efeito da insulina tem o efeito oposto e resulta no aparecimento de episódios de hipoglicemia e/ou do efeito de Somogyi. A demonstração de um nadir 10 horas após a administração de insulina, ou de valores de glicemia decrescentes no momento das administrações sequenciais de insulina, comprovam este fenômeno. Deve-se, nesta situação, reduzir a frequência de administrações ou, alternativamente, mudar para um tipo de insulina com uma duração mais curta <sup>(103)</sup>.

#### **2.10.5. Absorção inadequada da insulina**

A absorção subcutânea de insulina é altamente variável, sendo que apenas 50% das insulinas de ação intermédia e 30% das insulinas de ação longa são absorvidas a partir dos locais de deposição subcutâneos <sup>(169)</sup>. Se a absorção estiver afetada por fatores adicionais o resultado é uma hiperglicemia persistente durante grande parte do dia.

Vários fatores podem estar na gênese deste problema, incluindo fatores associados à própria insulina, nomeadamente a insulina ultralente, cuja taxa de absorção é demasiado lenta por forma a ter uma ação ultralenta, ou associados ao paciente <sup>(103)</sup>.

Em humanos a administração de insulina é feita, consistentemente, na região abdominal, levando a um perfil de absorção relativamente constante. Em medicina veterinária o local de administração é mais variável, dependendo muito da conveniência dos proprietários e complacência do paciente. Sabe-se, atualmente, que o pescoço dorsal é um local a partir do qual a insulina é pouco absorvida, apesar de ser o local de eleição dos proprietários.

Recomenda-se que a insulina seja administrada perto da junção costocôndral ou no hipocôndrio, para maximização da absorção <sup>(169)</sup>.

Alguns autores recomendam a rotação entre locais de administração, uma vez que administrações repetidas no mesmo local podem resultar em inflamação ou fibrose da pele, alterando o perfil de absorção <sup>(103)</sup>. Outros referem que não é recomendável a mudança do local de administração de insulina, a menos que se desenvolva uma reação inflamatória local às injeções repetidas, aconselhando a, se tal acontecer, mudar-se o local e não a realização de rotação entre locais de administração <sup>(164)</sup>.

Um outro fator que afeta a absorção de insulina em seres humanos é a degradação da molécula por proteases. Em gatos este fator não está bem estudado, mas é razoável pensar que o mesmo possa acontecer <sup>(103)</sup>.

O reconhecimento de pacientes com uma absorção inadequada de insulina tem-se baseado em identificar: (1) falha na redução da glicémia após administração subcutânea, mas resposta normal após administração intravenosa de insulina; (2) falha no aumento da concentração de insulina circulante após administração subcutânea; (3) aumento da atividade degradativa da insulina no tecido subcutâneo. O tratamento deverá ser condicionado, através da utilização de vias alternativas de administração, do uso de aditivos que previnam a degradação enzimática ou que aumentem o fluxo sanguíneo no local de injeção <sup>(103)</sup>.

#### **2.10.6. Anticorpos anti-insulina**

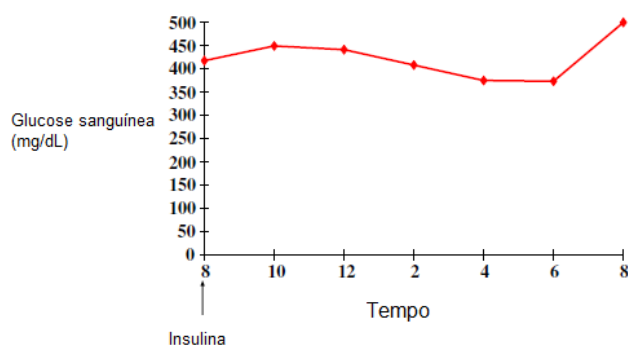
A formação de anticorpos anti-insulina exógena não é um problema comum em gatos diabéticos, apesar das diferenças nas sequências de aminoácidos das insulinas de diferentes espécies <sup>(65)</sup>, sendo que é estimado que apenas 5% dos gatos diabéticos tratados com insulina recombinante humana desenvolvam anticorpos, problema que é resolvido pela mudança do tipo de insulina <sup>(103)</sup>.

#### **2.10.7. Doenças concomitantes**

Não existe uma definição clara de a partir de que dose um animal é considerado insulinoresistente, mas a maioria dos veterinários assume esta condição quando o paciente está a receber uma dose superior a 1,5UI/kg sem que a glicémia seja inferior a 300 mg/dL. Uma CG representativa de insulinoresistência (Figura 18) pode também resultar de hiperglicémia de *stress* ou de fatores associados ao proprietário <sup>(103)</sup>. De uma forma geral, qualquer doença inflamatória, hormonal, infecciosa ou neoplásica podem interferir com a eficácia da insulina <sup>(45)</sup>.

A severidade da resistência à insulina varia com o tipo de doença concomitante, podendo, nalguns casos, ser ultrapassada pelo aumento da dose ou mudança do tipo de insulina, e noutros, ser severa e não responder a doses elevadas de insulina <sup>(119)</sup>.

A obesidade é importante na patogenia da DM (secção 2.2) e causa uma insulinoresistência, tipicamente ligeira e reversível, que se resolve com aumento da dose de insulina <sup>(119)</sup>.



**Figura 18 – CG típica de um gato com insulinoresistência devido a doença concomitante. Notar o aumento persistente da concentração de glicose sanguínea sem um nadir detetável [adaptado de Scott-Moncrieff (2010)<sup>(119)</sup>]**

A pancreatite é uma das doenças concomitantes mais comuns em gatos diabéticos, sendo caracterizada por uma natureza intermitente, em que o animal apresenta momentos de insulino dependência e de não insulino dependência. Uma vez que as necessidades de insulina e o apetite se alteram com a severidade da inflamação, os sinais clínicos de fraco controle glicêmico são intercalados, ou coexistem, com um aumento do risco de hipoglicemia clínica<sup>(119)</sup>.

As infecções bacterianas são causas importantes de insulinoresistência em pacientes diabéticos, uma vez que nestes existe uma redução na resposta imunitária humoral e celular, anomalias na quimiotaxia dos neutrófilos e defeitos na fagocitose. Os defeitos na microcirculação e desnutrição celulares participam neste processo. A infecção induz a liberação de cortisol, glucagon e epinefrina, as quais antagonizam a ação da insulina<sup>(169)</sup>. O trato urinário, cavidade bucal, pele e trato biliar são locais particularmente suscetíveis a infecções bacterianas em gatos diabéticos<sup>(119)</sup>.

A insuficiência renal e a DM são afeções geriátricas comuns e ocorrem, muitas vezes, simultaneamente. A disfunção renal pode resultar dos efeitos deletérios do estado diabético (ver nefropatia diabética na seção 2.4.2) ou podem tratar-se de processos independentes que se desenvolveram em conjunto<sup>(121)</sup>. A doença renal moderada a severa pode participar na resistência à insulina através dos processos inflamatórios crônicos, mas, sobretudo, aumenta o risco de hipoglicemia através do aumento do tempo de duração da insulina devido à redução da sua excreção renal<sup>(119,121)</sup>.

Outras endocrinopatias são importantes causas de DM em gatos (ver seção 2.2), para além de contribuírem para uma fraca resposta à ação da insulina. As disfunções endócrinas mais importantes neste contexto são o hiperadrenocorticism (HAC), a acromegalia e o hipertireoidismo<sup>(94)</sup>. A administração de glucocorticóides exógenos tem um efeito semelhante ao HAC primário, pelo que deve ser evitada. Em casos em que a sua utilização é necessária para controlar outras doenças em gatos diabéticos, a sua dose deve ser reduzida ao mínimo<sup>(119)</sup>.

A severidade da insulinoresistência em gatos com HAC depende da severidade da endocrinopatia. Nas fases iniciais da doença o paciente pode ser responsivo à insulina, apesar de serem necessárias doses mais altas do que seria expectável. Com a progressão da doença,

a insulinoresistência agrava-se, assim como o estado geral do paciente, podendo observar-se sinais clínicos associados ao HAC <sup>(103)</sup>.

A acromegália (síndrome associada ao hipersomatotropismo), ao contrário do HAC, é uma endocrinopatia não debilitante. As alterações conformacionais de natureza anabólica são insidiosas e podem não ser notadas pelos proprietários ou pelo veterinário. Os sinais clássicos de acromegália são o aumento do tamanho corporal, ligeira prognatia inferior e aumento ou manutenção de peso apesar do fraco controlo glicémico <sup>(94,103)</sup>. O reconhecimento dos sinais clínicos associado à documentação de um aumento do IGF-1 ou de uma massa hipofisária confirma o diagnóstico <sup>(103)</sup>.

O hipertiroidismo tem sido reportado como causa de insulinoresistência em gatos, sendo, tal como a DM, uma doença comum em gatos geriátricos. Alguns estudos referem que a insulinoresistência pode não se resolver após resolução do estado hipertiroideu <sup>(119)</sup>, embora existam casos em que tal tenha sido reportado <sup>(103)</sup>. Os gatos com hipertiroidismo têm concentrações normais de insulina, mas níveis alterados de tolerância à glucose <sup>(119)</sup> provavelmente devido à redução da afinidade da insulina com os recetores periféricos <sup>(103)</sup>. É importante referir que o diagnóstico do hipertiroidismo deve ter em consideração os efeitos supressores que outras doenças, inclusivamente a DM mal controlada, têm sobre a função da glândula tiróide. Desta forma, um valor normal de T4 sérica, especialmente se o valor estiver perto do limite superior do intervalo de referência, não exclui definitivamente o diagnóstico de hipertiroidismo <sup>(103)</sup>.

Se a causa de insulinoresistência não foi identificada e corrigida, o procedimento preconizado envolve a utilização de doses elevadas em várias administrações. Nalguns pacientes, a combinação de uma insulina de curta duração com uma insulina de longa duração numa proporção de 1:2, pode ser necessária para controlar a hiperglicémia severa. A insulina de curta ação auxilia a superar a resistência à insulina e a minimizar a hiperglicémia pós-prandial <sup>(169)</sup>.

### **3. Prognóstico**

O prognóstico da DM em gatos depende, em parte, do compromisso dos proprietários no tratamento, facilidade de regulação da glicémia e da presença e natureza das doenças concomitantes. O prognóstico a longo prazo é reservado, com diferentes estudos a reportarem diferentes tempos médios de sobrevivência, desde os 17 aos 84 meses. Estes valores podem ser enganadores uma vez que a maioria dos gatos diagnosticados com DM tem uma idade avançada e apresenta complicações de doenças concomitantes <sup>(103,105)</sup>.

## 4. Caso Clínico

### 4.1. Exame clínico

#### 4.1.1. Anamnese

O Vicente é um gato macho orquiectomizado, de raça “europeu comum”, com 9 anos de idade (Figura 19). É um animal que vive dentro de casa, sem acesso ao exterior, e convive com uma outra gata. Encontrava-se vacinado e desparasitado. A alimentação era baseada em ração seca formulada para pacientes renais, e fornecida *ad libitum*.



Figura 19 – Vicente (fotografia original).

O paciente apresentou-se a consulta no HVP, no dia 16/10/2013, referenciado de um outro CAMV. Tinha-lhe sido diagnosticada insuficiência renal crónica (IRC) e estava medicado com benazepril 0,6 mg/kg BID, piracetam 40mg/kg BID, amoxicilina com ácido clavulânico 15mg/kg BID e Renal Advance®. Apesar de referenciado de um outro CAMV, não foi possível recolher a história completa do paciente, pelo que as razões pelas quais o paciente estaria a ser tratado com piracetam não foram determinadas.

Os proprietários referiram que o Vicente se encontrava apático, com sinais de fraqueza muscular, e anorético, embora não tivesse apresentado episódios de vômito. Apresentava também poliúria e polidipsia, as quais teriam sido atribuídas à IRC anteriormente diagnosticada.

#### 4.1.2. Exame físico

O exame físico revelou que o Vicente apresentava excesso de peso (condição corporal de 8/9; 7,3kg), hipotermia ligeira (36,8°C) e desidratação moderada (5-7%) com os restantes parâmetros dentro da normalidade.

#### 4.1.3. Exames complementares

O hemograma não revelou alterações e as bioquímicas séricas revelaram um aumento moderado da creatinina (2,13 mg/dL; valores de referência: 0,7-1,8 mg/dL), aumento ligeiro da ureia (BUN=29 mg/dL; valores de referência: 7-25 mg/dL) e aumento severo da concentração de glucose sérica (360mg/dL; valores de referência: 70-150mg/dL). A tira de urina revelou a

presença de glicosúria (3+). Foi colhido sangue para ionograma, cujos resultados estão apresentados na Tabela 28. Todos os parâmetros do ionograma se encontravam dentro da normalidade.

**Tabela 28 – Resultados e valores de referência do ionograma do Vicente, efetuado no dia de admissão no HVP (16/10/2013).**

Parâmetro	Resultado (mmol/L)	Valores de referência (mmol/L)
<b>Sódio (Na<sup>+</sup>)</b>	151	143-153
<b>Potássio (K<sup>+</sup>)</b>	4,4	3,5-5,2
<b>Cloretos (Cl<sup>-</sup>)</b>	108	108-128

#### 4.2. Diagnóstico

Com base nos valores da glicemia e dada a presença de glicosúria, foi feito o diagnóstico de DM. Decidiu-se proceder ao internamento do paciente, por forma a promover a reidratação com fluidoterapia intravenosa (Lactato de Ringer®), e iniciar a insulino terapia em ambiente hospitalar.

#### 4.3. Tratamento

A dose inicial de insulina *lente* (Caninsulin®) foi de 2UI/gato BID (0,05ml) por administração SC, e foi avaliada a resposta do paciente à insulino terapia durante dois dias (Tabela 29).

**Tabela 29 – Resultados da monitorização da glicemia, monitorização da alimentação e administração de insulina, durante os dois primeiros dias em que o paciente esteve internado.**

Dia	Hora	Glicemia (mg/dL)	Alimentação	Administração de insulina
<b>1 (17/19/2013)</b>	9:15	380	Forçada	0,05 mL (2 UI)
	13:00	187		-
	20:20	309		0,05 mL (2 UI)
	22:00	280		
<b>2 (18/10/2013)</b>	09:30	313	156 g Hill's Prescription Diet® m/d® Feline (lata)	0,05 mL (2 UI)
	15:30	253	-	-
	20:50	230	-	-
	22:00	277	78g Hill's Prescription Diet® m/d® Feline (lata)+ 15 g Hill's Prescription Diet® m/d® Feline (granulado)	0,05 mL (2 UI)

No primeiro dia de internamento o Vicente continuava alerta, mas com anorexia. No segundo dia, o apetite melhorou e o Vicente comeu espontaneamente logo após a administração da insulina. Durante todo o internamento o paciente apresentou normalidade de todos os parâmetros do exame de estado geral.



A alta médica foi dada no terceiro dia (19/10/2013). Os proprietários foram instruídos de todo o processo de conservação, manuseamento e administração da insulina, tendo-lhe sido dada a oportunidade de executar a administração no consultório, por forma a corrigir algum erro decorrente de uma administração defeituosa.

A antibioterapia foi mantida até término da embalagem e a administração de benazepril mantida por tempo indeterminado, assim como a suplementação com Renal Advanced®, a fornecer com alimentação, uma medida por dia.

A insulino terapia com insulina *lente* (Caninsulin®) 40UI/ml foi prescrita da forma que se descreve em seguida.

- Administrar, por via subcutânea, 0,05 mL de insulina, 45 minutos após alimentação, seguindo o seguinte esquema:
  - Sempre que a glicémia for superior a 250mg/dL administrar a insulina duas vezes por dia, preferencialmente sempre às mesmas horas.
  - Se a glicémia for entre 200 e 250 mg/dL administrar insulina apenas se o animal comer. Se não comer, aguardar até à hora da administração seguinte para medir a glicémia e reavaliar a necessidade de administração.
  - Se a glicémia for inferior a 200 mg/dL não administrar insulina e aguardar até à hora da administração seguinte para medir a glicémia e reavaliar a necessidade de administração.

O Vicente deveria ser alimentado com 60 gramas/dia de ração Hill's Prescription Diet® m/d® Feline (granulado) ou 30 gramas/dia de ração Hill's Prescription Diet® m/d® Feline (granulado) com 115 gramas/dia de Hill's Prescription Diet® m/d® Feline (lata). A alimentação deveria ser fornecida antes do momento de administração de insulina, ou *ad libitum*, caso o animal não ingerisse toda a quantidade prescrita em duas refeições diárias. Recomendou-se uma consulta de reavaliação, dentro de uma semana.

#### **4.4. Acompanhamento**

No dia 23/10/2013 o Vicente continuava com valores de glicémia, medidos com glucómetro Arkray® Glucocard MX® (Figura 20), muito aumentados, nunca abaixo dos 426 mg/dL, mesmo sem comer a quantidade diária total prescrita. Os proprietários referiram que notaram melhorias na polidipsia. Decidiu-se aumentar a dose total em 0,4UI, passando agora a ser administrados 0,06ml de Caninsulin® a que correspondem 2,4UI.



Figura 20 – Glucómetro Arkray® Glucocard MX®, utilizado pelos proprietários para as medições diárias de glicémia do Vicente (fotografia original).

A reavaliação seguinte ocorreu no dia 09/11/2013. O paciente apresentava uma melhoria na atividade, e manteve o peso. Não houve alterações dos parâmetros do exame físico. Recomendou-se a elaboração de uma curva de glicémia e, dada a complacência dos proprietários, aquela foi efetuada em casa no dia 10/11/2013. Os resultados estão apresentados no Gráfico 11.

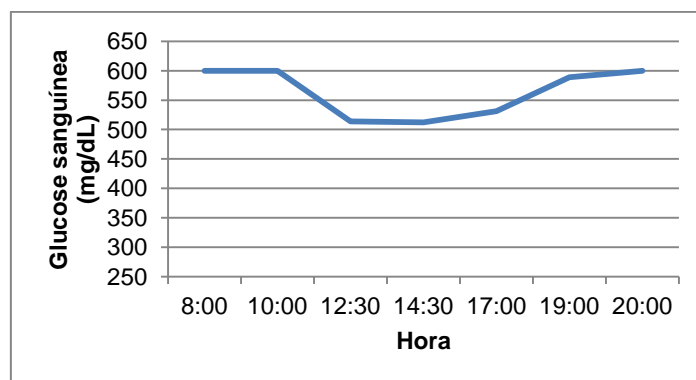
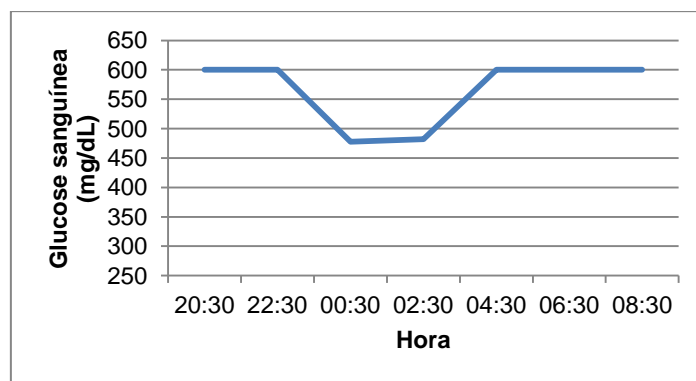


Gráfico 11 – Curva de glicémia relativa à administração de 2,4UI de insulina *lente* (Caninsulin®) (nota: os valores iguais ou superiores a 600 mg/dL encontram-se acima do limite de detecção do glucómetro, pelo que não é possível fazer a sua medição exata e aparecem neste gráfico como 600 mg/dL).

Pela leitura do gráfico é possível observar que o controlo glicémico era inadequado. O nadir de glucose ocorreu cerca de seis horas e meia após administração da insulina mas a glicémia nunca foi inferior a 500 mg/dL. Optou-se, então, por um acréscimo na dose de insulina, para 0,5 UI/kg, baseado no peso ideal de seis kg. No dia 13/11/2013 o Vicente passou a receber 0,08ml de Caninsulin® a que corresponde um total de 3,2UI.

Após duas semanas, no dia 22/11/2013, os proprietários fizeram medições sequenciais da glicémia, por forma a se construir uma nova curva de glicémia. O resultado está apresentado no Gráfico 12.



**Gráfico 12 - Curva de glicemia relativa à administração de 3,2 UI de insulina lente (Caninsulin®) (nota: os valores iguais ou superiores a 600 mg/dL encontram-se acima do limite de detecção do glucómetro, pelo que não é possível fazer a sua medição exata e aparecem neste gráfico como 600 mg/dL).**

O nadir foi atingido quatro horas após administração de insulina, com uma glicémia de 478 mg/dL. Desde o início da insulino terapia, a grande maioria das medições de glicémia bidárias feitas pelos proprietários estavam acima do limite superior de sensibilidade do glucómetro. (600 mg/dL).

No dia 24/11/2013 foi feito o doseamento da frutamina, cujo resultado foi de 753,22 µmol/L (valor de referência: <370 µmol/L), um valor notoriamente elevado.

Uma vez que a resposta à insulina lente não era satisfatória, e na presença de insulinoresistência, os proprietários foram alertados da possibilidade de existência de doenças concomitantes, tendo sido aconselhado fazer-se uma ecografia abdominal e/ou tomografia axial computadorizada em conjunto com um teste de supressão a doses baixas de dexametasona (TSDBD), no sentido de se avaliar a presença de hiperadrenocorticismismo central ou periférico. A ecografia abdominal serviria também para avaliar o estado de progressão da nefropatia em curso. Os proprietários acederam, inicialmente, à realização da ecografia.

No dia 01/12/2013 foi realizada a ecografia abdominal. O exame revelou sinais de nefropatia crónica bilateral, com zonas de enfarte, quistos corticais e transição corticomedular atenuada. Observou-se a presença de um cálculo renal na pélvis do rim direito com 0,2 cm de diâmetro. O fígado encontrava-se normodimensionado mas com hiperecogenicidade indicadora de hepatopatia metabólica ou infiltração lipídica. Não se observou mais alterações.

Decidiu-se, nesta altura, alterar o tipo de insulina. A partir do dia 03/12/2013, o Vicente começou a receber 0,02ml de insulina glargina (Lantus®; 100UI/ml), a que corresponde uma dose total de 2UI, ou 0,28UI/kg, BID. A glicémia nos primeiros dias de administração deste tipo de insulina está apresentada na Tabela 30, e revela uma menor proporção de valores acima dos 600mg/dL, embora o controlo glicémico continue insuficiente.

Tabela 30 – Valores de glicémia medida pelos proprietários, com uma frequência bidiária, nos primeiros 10 dias de administração de insulina glargina Lantus® (nota:> 600 refere-se a todos os valores acima do limite de detecção do glucómetro).

DATA	HORA	GLICÉMIA (mg/dL)	INSULINA LANTUS®
03/12/2013	20:30	466	0,02 mL
04/12/2013	07:45	549	
	20:30	468	
05/12/2013	08:00	549	
	21:00	548	
06/12/2013	08:00	543	
	20:30	>600	
07/12/2013	08:30	505	
	20:00	595	
08/12/2013	08:30	594	
	20:00	>600	
09/12/2013	08:00	>600	
	20:15	598	
10/12/2013	07:30	502	
	20:00	589	
11/12/2013	07:30	441	
	20:20	>600	
12/12/2013	08:00	459	
	21:30	>600	
13/12/2013	09:00	492	
	20:30	509	

A CG foi efetuada no dia 14/12/2013 e o resultado está apresentado no Gráfico 13, revelando, mais uma vez, a ineficácia no controlo da glicémia.

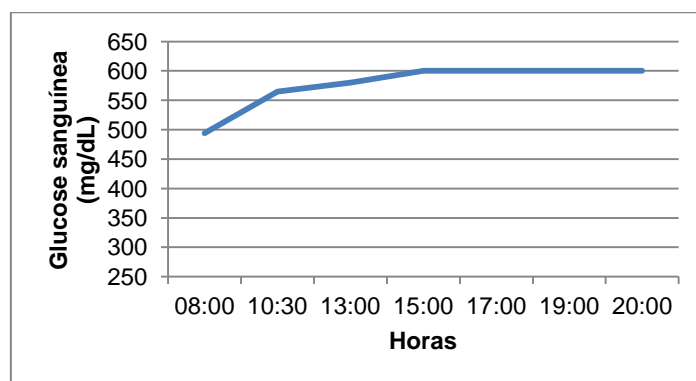
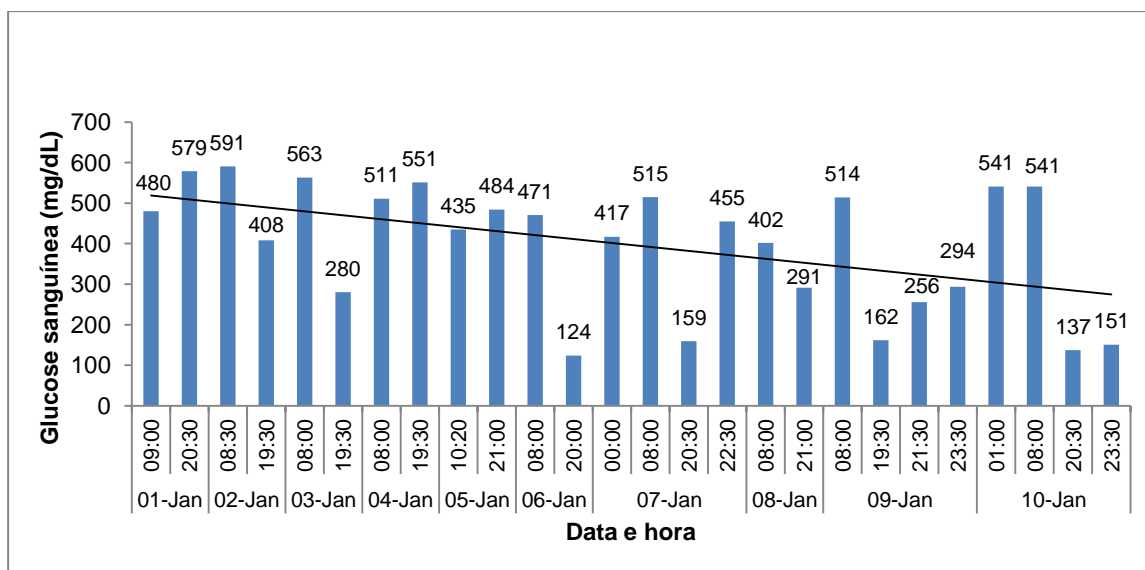


Gráfico 13 – Curva de glicémia relativa à administração de 2 UI de insulina glargina (Lantus®) (nota: os valores iguais ou superiores a 600 mg/dL encontram-se acima do limite de detecção do glucómetro, pelo que não é possível fazer a sua medição exata e aparecem neste gráfico como 600 mg/dL).

No dia 16/12/2013 a dose foi aumentada para 2,5 UI/gato. A avaliação de glicémia após duas semanas está representada no Gráfico 14.



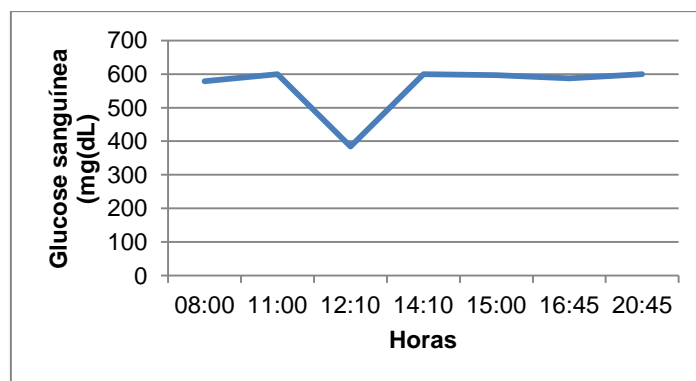
**Gráfico 14 - Valores de glicemia medidos pelos proprietários, durante 10 dias, após duas semanas do início da insulinoterapia com insulina glargina (Lantus®) a uma dose de 2,5 UI/gato. A linha representa a tendência da glicemia ao longo do tempo.**

O aparecimento de valores de glicemia inferiores a 150 mg/dL levou os veterinários do HVP a prescrever uma redução na dose de insulina para 2 UI/gato.

No dia 11/01/2014 os proprietários referiram que o Vicente estava a demonstrar alterações de postura, adotando agora uma postura plantígrada nos membros posteriores. Com esta informação chegou-se à conclusão que o paciente estava a desenvolver neuropatia diabética.

O insucesso do controlo glicémico e exibição de sinais resultantes de uma hiperglicemia crónica, levou os proprietários a decidir efetuar o TSDBD sugerido anteriormente, pelo que, a 12/02/2014, o Vicente apresentou-se no HVP. Neste dia o paciente encontrava-se alerta, continuava com 7,3 kg de peso e sem alterações assinaláveis no exame físico, com exceção da postura plantígrada. Nesse dia a insulina glargina foi administrada às oito horas da manhã, em casa, após a refeição. O teste iniciou-se às 11 horas da manhã, tendo sido colhido sangue às 11 horas ( $T_0$ ), 15 horas ( $T_4$ ) e 19 horas ( $T_8$ ). A dose de dexametasona utilizada foi de 0,1 mg/kg. Os valores de glicemia foram monitorizados ao longo do dia e estão esquematizados no Gráfico 15.

O resultado do TSDBD está apresentado na Tabela 31 e é sugestivo de ausência de hiperadrenocorticismismo, uma vez que em  $T_8$  a concentração de cortisol sérico está dentro do intervalo de referência.



**Gráfico 15 – Concentrações de glicose sanguínea medidas ao longo do dia em que se efetuou o TSDBD (nota: os valores iguais ou superiores a 600 mg/dL encontram-se acima do limite de deteção do glucómetro, pelo que não é possível fazer a sua medição exata e aparecem neste gráfico como 600 mg/dL).**

**Tabela 31 – Resultados da medição de cortisol sérico após administração de 0,73 mg (0,1 mg/kg) de dexametasona (T0 – momento antecedente à administração de dexametasona, T4 – quatro horas após a administração de dexametasona; T8 – oito horas após a administração de dexametasona; \* - não foi possível medir a concentração de cortisol sérico uma vez que o frasco contendo sangue chegou partido ao laboratório)**

TSDBD	Resultado ( $\mu\text{g/dL}$ )	Intervalo de referência ( $\mu\text{g/dL}$ )
Cortisol T <sub>0</sub>	2,4	0,5-5,0
Cortisol T <sub>4</sub>	*	-
Cortisol T <sub>8</sub>	1,0	<1,4

Decidiu-se aumentar a dose de insulina para um total 3,5 UI e a alimentação do Vicente passou a ser feita ao longo do dia, sendo dispensada por um alimentador automático (Figura 21). Contudo, o Vicente continuava a apresentar sinais clínicos e o controlo glicémico era ineficaz.



**Figura 21 – Alimentador automático utilizado para fornecer várias refeições diárias ao Vicente (fotografia gentilmente cedida por Teresa Costa).**

O Vicente passou a ser acompanhado no CAMV que o referenciou ao HVP, mas houve informação que houve mais dois aumentos de dose, estando, no fim do período deste estágio, a ser tratado com uma dose total de 3,9 UI, sem que houvesse melhorias no controlo glicémico ou regressão de sinais clínicos.

#### 4.5. Discussão

O diagnóstico de DM no Vicente foi relativamente simples. O paciente apresentava hiperglicémia (360 mg/dL; valores de referência: 70-150 mg/dL) com glicosúria e um historial de poliúria e polidipsia. No momento da consulta não era possível determinar se a hiperglicémia era persistente, mas excluiu-se o diagnóstico de glicosúria renal primária, uma vez que esta é uma doença rara, habitualmente congénita, que causa alterações no ionograma, nomeadamente hiperfosfatémia, hipercalémia e hipernatrémia <sup>(170)</sup>, caso que não ocorreu com o Vicente, uma vez que o ionograma se encontrava normal (Tabela 28). A anorexia associada à poliúria justifica a desidratação.

O Vicente encontrava-se evidentemente obeso, com uma condição corporal de 8/9, a que corresponde cerca de 30% de excesso de peso <sup>(171)</sup>, pelo que a redução de peso foi recomendada e a dieta prescrita ajustada a esse efeito. A perda de peso num animal diabético deve ser de 1% a 2% por semana <sup>(126)</sup> para reduzir o risco de lipidose hepática. As formulações veterinárias apresentam a vantagem do controlo das calorias ingeridas, sem redução nos nutrientes essenciais, que a simples redução na quantidade de alimento não permite. Para obter a redução de peso pode-se calcular as necessidades energéticas em repouso (NER) através das fórmulas  $70 \times [\text{peso ideal (kg)}]^{0,75}$  ou  $30 \times [\text{peso ideal (kg)}] + 70$ . A quantidade calórica diária a fornecer ao animal será uma percentagem da quantidade calculada, sendo que 80% é, geralmente, bem tolerada <sup>(171)</sup>. O peso do Vicente era avaliado semanalmente pelos proprietários e manteve-se relativamente estável durante todo o tempo em que o caso foi acompanhado no HVP, pelo que o problema da obesidade nunca foi resolvido. A dieta manteve-se constante e não foi feita nenhuma redução no conteúdo calórico ingerido diariamente. Em março de 2014 a alimentação começou a ser fornecida em pequenas refeições ao longo do dia através de um alimentador automático, mas não houve alterações de peso. Uma maior redução nas calorias poderia ter sido equacionada, assim como uma revisão da história alimentar com os proprietários no sentido de perceber se o Vicente teria acesso à comida da gata que vive na mesma casa.

Os resultados do hemograma estão geralmente normais em casos não complicados <sup>(42,103)</sup>, tal como aconteceu com o Vicente.

Tanto a DM como a doença renal crónica são comuns em gatos velhos e podem coexistir em 13 a 31% dos casos <sup>(110,112)</sup>. Adicionalmente, a nefropatia é uma das complicações crónicas da DM em gatos, não sendo possível, muitas vezes, avaliar se são entidades clínicas separadas ou resultado da mesma disfunção. As análises bioquímicas séricas revelaram um aumento moderado da creatinina (2,13 mg/dL; valores de referência: 0,7-1,8 mg/dL) e um aumento ligeiro da ureia (BUN = 29 mg/dL; valores de referência: 7-25 mg/dL), valores expectáveis num paciente insuficiente renal. Contudo, uma elevação nestes parâmetros pode dever-se a outras causas que não a doença renal primária, sendo comum, em pacientes diabéticos, a urémia pré-renal secundária a desidratação <sup>(112,121,127)</sup>. A avaliação da GEU auxilia na distinção entre as duas condições, embora existam vários fatores complicantes na avaliação

da azotémia em gatos diabéticos. A glicosúria causa uma osmose diurética que reduz a GEU, mas, ao mesmo tempo, a presença de moléculas de glucose causa um ligeiro aumento do índice de refração da urina, aumentando artificialmente a GEU determinada em refractómetro. Associada à desidratação, comum em animais diabéticos, esta situação torna difícil a diferenciação entre azotémia pré-renal e azotémia renal <sup>(112)</sup>. O exame ecográfico feito posteriormente revelou sinais de nefropatia crónica bilateral, com zonas de enfarte, quistos corticais e transição corticomedular atenuada. Observou-se a presença de um cálculo renal na pélvis do rim direito, com 0,2 cm de diâmetro. Desta forma, no caso do Vicente, é provável que a azotémia tenha uma componente, sobretudo renal.

Em pacientes humanos existe uma associação entre DM, hipertensão e doença renal. A relação entre DM e hipertensão, em gatos, requer ainda estudos bem elaborados que a comprovem, mas é reconhecida a relação entre doença renal e hipertensão sistémica <sup>(112)</sup>. A presença de zonas de enfarte renal sugere um estado hipercoagulável, cuja origem pode ser a hipertensão associada à insuficiência renal ou causas extrarrenais, como hipertiroidismo, neoplasia ou doença cardíaca. Um estudo com 600 gatos sujeitos a exames ultrassonográficos e necrópsias encontrou uma relação estatística significativa entre enfartes renais e CMH <sup>(172)</sup>. O HVP não dispõe de dispositivos de medição da tensão pelo que esta nunca foi investigada. Contudo, o paciente estava medicado com hipotensores reduzindo-se assim o risco de novos episódios de enfarte. A existência de uma doença cardíaca concomitante deveria ser investigada. Não foi instituída nenhuma terapia no que diz respeito aos cálculos renais, porque se considerou ser prioritária a dieta para a DM.

A proteinúria persistente na presença de um sedimento urinário inativo é um marcador de DRC em cães e gatos, sendo importante na avaliação da progressão da doença, mas também na resposta à terapia nefroprotetora. Quando um teste de rotina deteta a presença de proteinúria, esta deve ser quantificada, preferencialmente através da mensuração do rácio proteína/creatinina urinário (UPC). Um valor superior a 0,4, com exclusão de causas pré e pós-renais, é indicativo de doença renal crónica, sendo que valores superiores a dois sugerem uma forte componente de lesão glomerular <sup>(173)</sup>. Adicionalmente, a relação entre hipertensão arterial e proteinúria é conhecida em humanos e em gatos, uma vez que um aumento da tensão arterial resulta numa diminuição da taxa de filtração com aumento do risco de lesão glomerular. Nestes pacientes a monitorização do UPC é particularmente importante, devendo ter-se o objectivo da sua redução em, pelo menos, 50% <sup>(174)</sup>. Sendo um teste não invasivo com elevado valor prognóstico, a mensuração do UPC com exame do sedimento urinário, deveria ter sido efetuada no caso do Vicente, no sentido de avaliar a progressão da doença renal e eventual resposta à terapia anti-hipertensiva.

A CAD e a SHH são duas complicações da DM. A CAD é definida como a condição em que há hiperglicémia, glicosúria, cetonémia e cetonúria, na presença de acidose metabólica (pH<7, bicarbonato<15 mmol/L). A SHH é definida como hiperglicémia severa (>600 mg/dL) e hiperosmolaridade (>320 mOsm/kg), pH>7,3, sem cetonémia ou cetonúria significativas ou



detetáveis <sup>(97,98,99)</sup>. Apesar da letargia, anorexia e desidratação que o Vicente apresentava, os níveis de glicémia eram insuficientes para um diagnóstico de SHH e a ausência de cetonúria excluiu o diagnóstico de CAD. Ainda assim, impunha-se um protocolo de hidratação com fluidoterapia IV antes do início da insulinoaterapia, uma vez que, de outra forma, poderiam ser gerados desequilíbrios eletrolíticos.

A insulina escolhida para o início do tratamento foi a insulina *lente* Caninsulin®, uma vez que é uma insulina de fácil acesso ao veterinário, com uma concentração que permite doseamentos mais precisos. A maioria dos gatos requer uma dose inicial de 0,25 a 0,5 UI/kg, duas vezes por dia, dependendo do grau de hiperglicémia, sendo que gatos com uma hiperglicémia marcada (superior 360 mg/dL) podem iniciar o tratamento com uma dose de 0,5 UI, e os que apresentam uma hiperglicémia moderada (inferior a 360 mg/dL) com 0,25 UI <sup>(63,132,151)</sup>. O Vicente apresentava uma hiperglicémia de 360 mg/dL e a dose inicial foi de 0,28 UI/kg (2 UI/injeção), um valor calculado com base no peso real e não no peso ideal. A resposta à insulina exógena durante os dois primeiros dias foi aceitável, sendo que no primeiro dia registou-se o valor mais baixo de glicémia (187 mg/dL), provavelmente porque o animal continuava anorético e, apesar de alimentado de forma forçada, não ingeriu a quantidade diária total. Apesar da glicémia não ter sido inferior a 230 mg/dL, no segundo dia de internamento, dia em que o Vicente já comeu voluntariamente, a dose de insulina não foi alterada. Na verdade, a dose inicial não deve ser alterada, a menos que ocorra hipoglicémia, uma vez que podem ser necessários vários dias até que se notem efeitos, e que as alterações na dieta tenham impacto na resposta à insulina <sup>(126)</sup>.

A dose de Caninsulin® foi aumentada duas vezes antes de se optar pela mudança para insulina glargina (Lantus®). As CG (Gráfico 11 e Gráfico 12) mostram como os valores de glucose sanguínea se encontravam sempre muito elevados (>360 mg/dL). Idealmente a glicémia deve variar entre os 100 e os 300 mg/dL entre administrações de insulina. Se a insulina não for eficaz na redução da glicémia deve considerar-se uma subdosagem ou causas de insulinoresistência <sup>(103)</sup>. O fenómeno de Somogyi resulta de uma resposta fisiológica normal a períodos de hipoglicémia ou a decréscimos abruptos na glicémia, independentemente do nadir de glucose (Figura 17 C), e consiste numa hiperglicémia persistente que pode durar de 12 a 72 horas <sup>(121)</sup>. Na verdade, dada a quantidade de valores que se encontravam acima do limite de deteção do glucómetro não foi possível avaliar todos os aspetos da CG, nomeadamente a eficácia da insulina e a velocidade de declínio da glicémia, não sendo possível descartar esta possibilidade. A hiperglicémia de *stress* pode ser uma das possíveis leituras das CG. Contudo, estas foram efetuadas em casa e, dado o temperamento do animal, esta parecia uma hipótese menos viável. A medição da concentração de frutamina sérica indicou que, de facto, a hiperglicémia era persistente e não episódica.

A insulina glargina (Lantus®) é atualmente a insulina recomendada como de primeira linha no tratamento de gatos diabéticos, pela AAHA <sup>(126)</sup>, tendo melhores resultados no controlo glicémico <sup>(135)</sup> e taxas de remissão maiores, em particular se for instituída nos primeiros seis

meses após o diagnóstico de DM <sup>(133,136)</sup>. O controlo glicémico do Vicente era insuficiente com a utilização de Caninsulin®, pelo que começou-se a insulinoaterapia com insulina Lantus® numa dose de 0,28 UI/kg (2UI/gato). Após duas semanas foi efetuada uma CG (Gráfico 13), na qual não foi possível identificar um nadir, tendo havido um aumento crescente de glicémia ao longo das 12 horas de medição da concentração de glucose sanguínea. Este perfil é típico de um animal com insulinoresistência ou hiperglicémia de *stress* <sup>(119)</sup>. Uma nova medição de frutossamina sérica poderia ter sido utilizada no sentido de diferenciar estas duas situações. Um aumento na dose de Lantus® para 2,5 UI/gato melhorou o controlo glicémico, com base nas leituras bdiárias da glicémia feitas pelos proprietários, mostrando uma tendência para a diminuição da glicémia ao longo de 10 dias. O aparecimento de valores de glicémia inferiores a 150 mg/dL determinou uma redução na dose de insulina <sup>(126,133)</sup>, passando o Vicente a receber novamente 2UI/gato de Lantus®. Esta redução não utilizou as informações de uma CG, pelo que foi uma decisão conservadora, no sentido de se evitar episódios de hipoglicémia, uma vez que o Vicente passava grande parte do dia sozinho. O aparecimento de ND revelou que o Vicente estava a sofrer consequências de uma hiperglicémia crónica havendo uma necessidade acrescida de se determinarem as causas de insulinoresistência.

As primeiras causas óbvias de insulinoresistência, no caso do Vicente, seriam a obesidade e a insuficiência renal crónica. A obesidade é normalmente responsável por uma resistência à insulina, ligeira e reversível, que se resolve com aumento da dose <sup>(169)</sup>. Quanto à determinação da participação da insuficiência renal crónica no processo de insulinoresistência, seria necessário um controlo mais apertado do estado funcional do rim. A azotémia encontrada no início do tratamento do Vicente, não foi reavaliada, pelo que não é possível retirar conclusões acerca deste assunto. Ainda assim, sabe-se que a doença renal moderada a severa pode participar na resistência à insulina através dos processos inflamatórios crónicos, mas, sobretudo, aumenta o risco de hipoglicémia através do aumento do tempo de duração da insulina devido à redução da sua excreção renal <sup>(119,121)</sup>.

O Vicente foi sujeito a uma ecografia abdominal e a um teste de supressão a doses baixas de dexametasona, como parte do processo de determinação das causas de insulinoresistência.

A ecografia revelou, para além das alterações renais referidas anteriormente, um fígado normodimensionado mas com hiperecogenicidade indicadora de hepatopatia metabólica ou infiltração lipídica. Esta alteração anatômica e funcional é comum em gatos diabéticos e obesos devido à excessiva mobilização de triglicéridos como resposta à incapacidade de utilização da glucose como substrato energético pelas células <sup>(50,98,101,103)</sup>. Uma das razões pelas quais se procedeu à ecografia abdominal foi a visualização da estrutura e dimensão das glândulas adrenais, no sentido de avaliar graus de atrofia/hipertrofia ou simetria, sugestivas de HAC. Não se observaram alterações nas glândulas adrenais, mas o diagnóstico de HAC não ficou excluído. O TSDBD com uma dose de 0,1 mg/kg é um teste com 100% de sensibilidade (a especificidade não foi estimada) recomendado como principal teste de diagnóstico de HAC em

gatos. Após administração da dexametasona, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é suprimido em indivíduos saudáveis, e a duração do efeito da dexametasona é de cerca de 30 horas. Em indivíduos com HAC existe uma resistência à supressão e o tempo de duração encontra-se diminuído. O critério de diagnóstico de HAC é a observação de uma redução de mais de 50% nos níveis de cortisol séricos, em relação aos níveis basais medidos antes da administração de dexametasona, quatro e oito horas após a sua administração <sup>(175)</sup>. O envio das amostras de sangue do Vicente para o laboratório revestiu-se de alguns problemas, sendo que o sangue recolhido às quatro horas após administração de dexametasona não chegou ao laboratório em condições de ser utilizado. Não obstante, o valor de cortisol às oito horas após administração de dexametasona era indicativo de ausência de HAC, uma vez que, apesar de ser ligeiramente inferior a 50% do valor de cortisol basal, encontrava-se dentro dos valores de referência. É importante notar que o Vicente não apresentava sinais clínicos de HAC, com exceção dos sinais que são comuns à DM. Desta forma, concluiu-se que o HAC não era a causa da insulinoresistência.

A acromegália é resultante de uma endocrinopatia que, atualmente, se considera ter uma forte associação com a DM em gatos, sendo menos rara do que anteriormente se pensava <sup>(93,119)</sup>. As alterações conformacionais podem ser pouco aparentes e não notadas pelos proprietários ou pelo veterinário, e incluem o aumento do tamanho corporal, ligeira prognatia inferior e aumento ou manutenção de peso apesar do fraco controlo glicémico <sup>(94,103)</sup>. Os achados clínicos que levam o clínico a suspeitar de acromegália incluem a ausência de outra patologia causadora de insulinoresistência, associado a um peso estável ou ganho de peso, mesmo sob dieta para perda de peso <sup>(103)</sup>. De facto, o peso do Vicente manteve-se estável, mesmo com uma restrição calórica acima do preconizado para uma perda de 1% a 2% por semana, sugerindo que a acromegália seria uma possibilidade. Nesse sentido, a documentação de um aumento do IGF-1 ou de uma massa hipofisária confirmaria o diagnóstico <sup>(103)</sup> e seria muito importante no caso do Vicente.

A causa de insulinoresistência não foi identificada e as doses de insulina foram aumentadas sem melhoria dos sinais clínicos. Nalguns pacientes, a combinação de uma insulina de curta duração com uma insulina de longa duração, numa proporção de 1:2, pode ser necessária para controlar a hiperglicémia severa. A insulina de curta ação auxilia a superar a resistência à insulina e a minimizar a hiperglicémia pós-prandial <sup>(169)</sup>. A alimentação do Vicente com alimentador automático visa, precisamente, reduzir a hiperglicémia pós-prandial, distribuindo as refeições ao longo do dia. A adição de insulinas de curta duração ao tratamento exigiria um controlo mais apertado da glicémia, uma vez que há um grande risco de hipoglicémia na administração de insulina sem conhecimento do estado glicémico no momento da administração <sup>(164)</sup>. Com a ausência dos proprietários durante grande parte do dia, este procedimento não foi opção.

A adição de fármacos hipoglicemiantes à terapia poderia trazer benefícios no sentido de evitar a degradação adicional de células pancreáticas pela glucotoxicidade. Contudo, a

utilização destes fármacos em gatos diabéticos com fraco controlo glicémico e insulinoresistência, não traz benefícios <sup>(103)</sup>, e estas drogas só devem ser utilizadas em casos em que a insulinoterapia não é uma opção <sup>(137)</sup>.

O prognóstico do Vicente é reservado, apesar da complacência e disponibilidade dos proprietários em todo o processo de tratamento. A existência de insulinoresistência e doenças concomitantes reduz a probabilidade de remissão e a sobrevivência a longo prazo.

## **5. Conclusão**

A DM é uma síndrome complexa cuja etiologia, em gatos, se relaciona com fatores genéticos e ambientais, nos quais a obesidade representa um fator de risco importante. O diagnóstico precoce e instituição de uma insulinoterapia apropriada com controlo glicémico ótimo, associados a dieta e exercício físico permitem aumentar as taxas de remissão da doença. A insulinoresistência é um problema que pode dificultar o controlo da doença e determinar a sua progressão no sentido do agravamento dos sinais clínicos.

A relação entre veterinário e cliente é muito importante para o sucesso do tratamento, permitindo um acompanhamento prolongado do paciente, e a correção de problemas à medida que são detetados.

## **6. Considerações finais**

A realização do estágio no Hospital Veterinário Principal foi extremamente importante no percurso académico, permitindo-me consolidar conhecimentos adquiridos e ganhar confiança na capacidade de trabalho após término do mestrado integrado em medicina veterinária. A grande autonomia, incentivo à participação e disponibilidade por parte de veterinários e auxiliares, foram a grande força motriz por trás da aquisição de competências durante o período de estágio e do desenvolvimento de um melhor espírito de equipa.

Existe, contudo, um desfasamento óbvio entre a teoria aprendida e a realidade de trabalho, sobretudo no ambiente de crise económica que o país atravessa, não sendo possível, muitas vezes, chegar a um diagnóstico definitivo por força das restrições económicas dos proprietários dos animais. Neste contexto, torna-se importante seguir uma metodologia de diagnóstico racional, com escolha de exames complementares que se traduzam na melhor informação possível.

A medicina veterinária é um sonho de criança que não termina agora. O médico veterinário é um eterno estudante, cuja responsabilidade exige uma atualização permanente de conhecimentos. Este é, por isso, o ponto de partida para um percurso que se espera rico e cheio de desafios no mundo da medicina de animais de companhia.

## IV. Bibliografia

1. **McVey S & Shi J (2010)** Vaccines in Veterinary Medicine: A Brief Review of History and Technology. *Vet Clin Small Anim*, **40** (3):381–392.
2. **Moore GE & HogenEsch H (2010)** Adverse Vaccinal Events in Dogs and Cats. *Vet Clin Small Anim.*, **40**(3):393–407.
3. **Day MJ, Horzinek MC & Schultz RD (2010)** WSAVA Guidelines for the vaccination of dogs and cats. *J Small Anim Pract*, **51** (6): 1-32.
4. **American Animal Hospital Association (AAHA) Canine Vaccination Task Force, Welborn LV, DeVries JG, Ford R, Franklin RT, Hurley KF, McClure KD, Paul MA & Schultz RD (2011)** 2011 AAHA Canine Vaccination Guidelines. *J Am Anim Hosp Assoc.* **47**(5):1-42.
5. **Scherk MA, Ford RB, Gaskell RM, Hartmann K, Hurley KF, Lappin MR, Levy JK, Little SE, Nordone SK & Sparkes AH (2013)** 2013 AAFP Feline Vaccination Advisory Panel Report. *J Feline Med Surg*, **15**(9):785-808.
6. **Portaria nº264/2013** de 16 de Agosto Diário da República n.º 157 - I Série. Ministério das Finanças, da Administração Interna e da Agricultura, do Mar, do Ambiente e do Ordenamento do Território. Lisboa pp. 4888-4893.
7. **Aviso nº 7957/2013** de 21 de Junho. Diário da República n.º 118 – II Série. Direção-Geral de Alimentação e Veterinária. Lisboa.
8. **Decreto-Lei nº 313/2003** de 17 de Dezembro. Diário da República nº290 - I Série A. Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e das Pescas. Lisboa.
9. **Ware WA (2007)** Myocardial Diseases of the Cat. In *Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine*. ed. Ware WA, Manson Publishing Ltd, London, ISBN 978-1-84076-076-7, pp. 300-319.
10. **Kienle RD (2008)** Feline Cardiomyopathy. In *Manual of Canine and Feline Cardiology, 4<sup>th</sup> Edition*. ed. Smith Jr. FWK, Oyama MA, Sleeper MM & Tilley LP, Saunders Elsevier, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4160-2398-2, pp. 151-175.
11. **Bonagura J (2010)** Feline cardiomyopathies. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine, 2<sup>nd</sup> Edition* ed. Johnson L, Dennis S & Fuentes V, British Small Animal Veterinary Association, UK, ISBN 978-1-905319-12-1, pp. 220-236.
12. **DeFrancesco TC (2013)** Management of Cardiac Emergencies in Small Animals. *Vet Clin Small Anim.* **43**(4):817-42.
13. **Hambrook LE & Bennett PF (2012)** Effect of pimobendan on the clinical outcome and survival of cats with non-aurine responsive dilated cardiomyopathy [abstract]. *J Feline Med Surg.*,**14**(4):233-9.
14. **Silverstein D & Drobatz KJ (2004)** Clinical Evaluation of the Respiratory Tract. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Vol. 2, 6<sup>th</sup> Edition*, ed. Feldman EC & Ettinger SJ, Saunders Elsevier. Saint. Louis, Missouri, ISBN 978-0721601175, pp. 1206-1217.

- 15. Nelson OL & Sellon RK (2004)** Pulmonary Parenchymal Disease In *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Vol. 2, 6<sup>th</sup> Edition*, ed. Feldman EC & Ettinger SJ, Saunders Elsevier, Saint. Louis, Missouri, ISBN 978-0721601175, pp. 1239-1266.
- 16. Kealy JK, McAllister H & Graham JP (2011)** Diagnostic Radiology and Ultrasonography of the Dog and Cat, 5<sup>th</sup> Edition, Saunders Elsevier, Saint. Louis, Missouri, ISBN 978-1-4377-0150-0, pp. 199-349.
- 17. Simpson JW (2005)** Approach to the investigation of gastrointestinal disease. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology, 2<sup>nd</sup> Edition*, ed. Simpson JW, Williams DA & Hall EJ, British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, UK:, ISBN 0-905214-73-0, pp. 1-12.
- 18. German AJ (2005)** Diseases of the small intestine. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology, 2<sup>nd</sup> Edition*, ed. Simpson JW, Williams DA & Hall EJ, British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, UK, ISBN 0-905214-73-0, pp. 176-202.
- 19. DiBartola SP (2004)** Renal Disease: Clinical Approach and Laboratory Evaluation. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Vol. 2, 6<sup>th</sup> Edition*, ed. Feldman EC & Ettinger SJ, Saunders Elsevier, Saint. Louis, Missouri, ISBN 978-0721601175, pp. 1716-1730.
- 20. Polzin DJ, Osborne CA & Ross S (2004)** Chronic kidney disease. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Vol. 2, 6<sup>th</sup> Edition*, ed. Feldman EC & Ettinger SJ, Saunders Elsevier. Saint Louis, Missouri, ISBN 978-0721601175, pp. 1756-1785.
- 21. Elliott J & Watson ADJ (2009)** Chronic Kidney Disease: Staging and Management. In *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. ed Twedt DC & Bonagura JD, Saunders Elsevier, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-0-7216-9497-9, pp. 883-892.
- 22. Rijnberk A & Mol JA (2010)** Introduction. In *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats, An Illustrated text, 2<sup>nd</sup> Edition*. ed. Gier J, Hazewinkel HAW, Kooistra HS, Meij BJ, Mol JA, Rijnberk A, Robben JH, Schaefers-Okkens AC, van Sluijs FJ, Tryfonidou MA, Hoenig M, Kuiper HJ, Reusch CE & Galac S, Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co, Hannover, ISBN 978-3-89993-058-0, pp. 3-12.
- 23. Herrtage ME & Ramsey IK (2012)** Canine hyperadrenocorticism. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology, 4<sup>th</sup> Edition*. ed. Peterson ME & Mooney CT, British Small Animal Association, Gloucester, UK, ISBN 978 1 905319 28 2, pp. 167-189.
- 24. Peterson ME (2007)** Diagnosis of Hyperadrenocorticism in Dogs. *Clin Tech Small Anim Pract*, **22**(1):2-11.
- 25. Gilor C & Graves TK (2011)** Interpretation of Laboratory Tests for Canine Cushing's Syndrome. *Top Companion Anim Med*, **26**(2):98-108.
- 26. Kustritz MVR (2004)** Cystic Endometrial Hyperplasia and Pyometra. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Vol. 2, 6<sup>th</sup> Edition*, ed. Feldman EC & Ettinger SJ, Saunders Elsevier. Saint Louis, Missouri, ISBN 978-0721601175, pp. 1676-1680.
- 27. Johnson CA (2009)** Disorders of the Vagina and Uterus. In *Small Animal Internal Medicine, 4<sup>th</sup> Edition*, ed. Couto CG & Nelson RW, Mosby Elsevier, Saint Louis, Missouri, ISBN: 978-0-323-04881-1, pp. 911-925.

- 28. Dobson JM (2011).** Introduction. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology, 3<sup>rd</sup> Edition*, ed. Lascelles BDX & Dobson JM, British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, UK, ISBN 978-1-905319-21-3, pp. 1-5.
- 29. Chun R, Garrett LD & Vail DM (2007)** Cancer chemotherapy. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, ed. Vail DM & Withrow SJ, Saunders Elsevier, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-0-7216-0558-6, pp. 163-192.
- 30. Dobson JM. (2011)** Clinical staging and TNM classification In *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology, 3<sup>rd</sup> Edition*, ed. Lascelles BDX & Dobson JM, British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, UK, ISBN 978-1-905319-21-3, pp. 20-29.
- 31. Lorenz MD, Coates JR & Kent M (2011)** Neurologic History, Neuroanatomy, and Neurologic Examination. In *Handbook of Veterinary Neurology, 5<sup>th</sup> Edition*, ed. Lorenz MD, Coates JR & Kent M, Saunders Elsevier, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4377-0651-2, pp. 2-36.
- 32. Wamsley H & Alleman AR (2004)** Clinical Pathology. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology, 3<sup>rd</sup> Edition*, ed. Olby NJ & Platt SR, British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, UK, ISBN 0 905214 74 9, pp. 35-53.
- 33. Lorenz MD, Coates JR & Kent M (2011)** Ataxia of the Head and the Limbs. In *Handbook of Veterinary Neurology, 5<sup>th</sup> Edition*, ed. Lorenz MD, Coates JR & Kent M, Saunders Elsevier, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4377-0651-2, pp. 250-281.
- 34. Muñana KR (2004)** Head tilt and nystagmus. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology, 3<sup>rd</sup> Edition*, ed. Olby NJ & Platt SR, British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, UK, ISBN 0 905214 74 9, pp. 155-171.
- 35. Baroni M, Mariscoli M & Jaggy A (2010)** Vestibular apparatus. In *Small Animal Neurology - An Illustrated Text*, ed. Jaggy A, Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co, Hannover, ISBN 9783899930269, pp. 371-383.
- 36. Bensignor E (2003)** An approach to otitis externa and otitis media In *BSAVA Manual of Canine and Feline Dermatology, 2<sup>nd</sup> Edition*, ed. Foil C & Foster A, British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, UK, ISBN 0 905214 58 7, pp. 104-111.
- 37. Logas D (2003)** An approach to pruritus. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Dermatology, 2<sup>nd</sup> Edition*, ed. Foil C & Foster A, British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, UK, ISBN 0 905214 58 7, pp. 37-42.
- 38. Carmichael KP, Vygantas KR & Whitley RD (2010)** Cornea and Sclera In. *Ophthalmic Disease in Veterinary Medicine*, ed. Martin CL, Manson Publishing Ltd, London, UK, ISBN 978-1-84076-118-4, pp. 241-297.
- 39. Solano-Gallego L, Miró G, Koutinas A, Cardoso L, Pennisi MG, Ferrer L, Bourdeau P, Oliva G & Baneth G (2011)** LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis, *Parasit Vectors*, 4:86.

- 40. Oliveira P, Arnaldo PS, Araújo M, Ginja M, Sousa AP, Almeida O & Colaço A (2003)** Cinco casos clínicos de intoxicação por contacto com a larva *Thaumetopoea pityocampa* em cães. *Revista Portuguesa de Ciências*, **98**(547): 151-156.
- 41. Dyce KM, Sack WO & Wensing CJK (2002)** *Textbook of Veterinary Anatomy, 3<sup>rd</sup> Edition* Elsevier Health Sciences, Philadelphia, ISBN 978-072168966, pp. 864.
- 42. Fossum TW (2002)** Surgery of the endocrine system. In *Small Animal Surgery, 2nd Edition*, ed. Hedlund CS, Hulse DA, Johnson AL, Seim III HB, Willard MD, Carroll G & Fossum TW, Mosby Elsevier, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-0-32301-238-6, pp. 487-530.
- 43. Williams DA (2005)** Diseases of the exocrine pancreas In. *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology, 2<sup>nd</sup> Edition*, ed. Simpson JW, Williams DA & Hall EJ. British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, UK, ISBN 0 905214 73 0., 2005, pp. 222-239.
- 44. Hill's (2006)** *Hill's Atlas of Veterinary Clinical Anatomy*, Inc. Hill's Pet Nutrition, Veterinary Medicine Publishing Company.
- 45. Nelson RW (2004)** Diabetes Mellitus In *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Vol. 2, 6<sup>th</sup> Edition*, ed. Feldman EC & Ettinger SJ, Saunders Elsevier. Saint Louis, Missouri, ISBN 978-0721601175, pp. 1563-1591.
- 46. Reusch CE, Robben JH & Kooistra HS (2010)** Endocrine Pancreas. In *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats, An Illustrated text, 2<sup>nd</sup> Edition*, ed. Gier J, Hazewinkel HAW, Kooistra HS, Meij BJ, Mol JA, Rijnberk A, Robben JH, Schaefers-Okkens AC, van Sluijs FJ, Tryfonidou MA, Hoenig M, Kuiper HJ, Reusch CE & Galac S, Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co, Hannover, ISBN 978-3-89993-058-0, pp. 155-185.
- 47. Ohtani O & Wang QX (1997)** Comparative analysis of insulo-acinar portal system in rats, guinea pigs, and dogs, *Microsc Res Tech*, **37**(5-6):489-96.
- 48. Nelson DL & Cox MM (2004)** *Lehninger Principles of Biochemistry*, Sandy Freeman, W. H. & Company, New York, ISBN 978-0716762652, pp. 1119.
- 49. Steiner DF, Cunningham D, Spigelman L & Aten B (1967)** Insulin biosynthesis: evidence for a precursor, *Science*, **157**(789):697-700.
- 50. Ganong WF (2003)** *Review of Medical Physiology, 21<sup>st</sup> Edition*, McGraw-Hill Companies, San Francisco, ISBN 978-0071402361, pp. 912.
- 51. Wahren J, Kallas A & Sima AAF (2012)** The Clinical Potential of C-Peptide Replacement in Type 1 Diabetes, *Diabetes*, **61** (4): 761-772.
- 52. Fu Z, Gilbert ER, Liu D (2013)** Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes, *Curr Diabetes Rev*, **9**(1): 25–53.
- 53. Suckale J & Solimena M (2008)** Pancreas islets in metabolic signaling - focus on the beta-cells, *Frontiers in Bioscience*, **13**:7156-7171.
- 54. Guyton AC & Hall JE (2006)** Insulin, Glucagon, and Diabetes Mellitus In *Textbook of Medical Physiology, 11th Edition*, ed. Guyton AC & Hall JE, Elsevier Saunders, Philadelphia, ISBN 0-7216-0240-1 pp. 961-977.



- 55. Daniel S, Noda M, Straub SG & Sharp GWG (1999)** Identification of the Docked Granule Pool Responsible for the First Phase of Glucose-Stimulated Insulin Secretion, *Diabetes*, **48** (9):1-5.
- 56. Olofsson CS, Göpel SO, Barg S, Galvanovskis J, Ma X, Salehi A, Rorsman P & Eliasson L (2002)** Fast insulin secretion reflects exocytosis of docked granules in mouse pancreatic B-cells, *Pflugers Arch*, **444**(1-2):43-51.
- 57. Kim W & Egan JM (2008)** The Role of Incretins in Glucose Homeostasis and Diabetes Treatment., *Pharmacol Rev*, **60**(4):470–512.
- 58. Kennedy JW, Hirshman MF, Gervino EV, Ocel JV, Forse RA, Hoenig SJ, Aronson D, Goodyear LJ & Horton ES (1999)** Acute Exercise Induces GLUT4 Translocation in Skeletal Muscle of Normal Human Subjects and Subjects With Type 2 Diabetes, *Diabetes*, **48** (5):1-6.
- 59. Higashida K, Tabata I, Higuchi M & Terada S (2013)** Regulation of skeletal muscle GLUT-4 expression by exercise and nutritional stimuli, *J Phys Fitness Sports Med*, 2013, **2**(3): 355-360.
- 60. American Diabetes Association (2013)** Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, **37**(Suppl.1):S81-S90.
- 61. Rand JS (2013)** Pathogenesis of Feline Diabetes, *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, **43**(2):221-31.
- 62. Fall T, Kreuger SJ, Juberget A, Bergström A & Hedhammar A (2008)** Gestational Diabetes Mellitus in 13 Dogs, *J Vet Intern Med*, **22** (6):1296–1300.
- 63. Rand JS (2012)** Feline diabetes mellitus In *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology, 4<sup>th</sup> Edition*, ed. Mooney CT & Peterson ME, British Small Animal Veterinary Association Gloucester, UK, ISBN 978-1-905319-28-2, pp. 133-147.
- 64. Rand JS, Fleeman LM, Farrow HA, Appleton DJ & Lederer R (2004)** Canine and Feline Diabetes Mellitus: Nature or Nurture?, *J Nutr*, **134** (8): 2072S-80S.
- 65. Hoenig M, Reusch C & Peterson ME (2000)** Beta cell and insulin antibodies in treated and untreated diabetic cats, *Vet Immunol Immunopathol*, **77**(1-2):93-102.
- 66. Woods J, Panciera D, Snyder P, Jackson MW & Smedes SL (1994)** *Diabetes mellitus in a kitten*, *J Vet Intern Med*, **30**(2): 177-80.
- 67. Hall DG, Kelley LC, Gray ML, Glaus TM (1997)** *Lymphocytic inflammation of pancreatic islets in a diabetic cat*, *J Vet Diagn Invest*, **9** (1):98-100.
- 68. Rand JS, Bobbermien LM, Hendrikz JK & Copland M (1997)** Over representation of Burmese cats with diabetes mellitus, *Aust Vet J*, **75**(6):402-5.
- 69. Lee P, Mori A, Coradini M, Mori N, Sagara F, Yamamoto I, Rand JS & Arai T (2013)** Potential predictive biomarkers of obesity in Burmese cats, *Vet J*, **195**(2):221-7.
- 70. Henson MS & O'Brien TD (2006)** Feline Models of Type 2 Diabetes Mellitus, *ILAR J*, **47**(3):234–42.
- 71. Appleton DJ, Rand JS & Sunvold GD (2001)** Insulin sensitivity decreases with obesity and lean cats with low insulin sensitivity are at greatest risk of glucose intolerance with weight gain, *J Feline Med Surgery*, **3**(4):447-53.

- 72. Hoenig M, Thomaseth K, Waldron M & Ferguson DC (2007)** Insulin sensitivity, fat distribution, and adipocytokine response to different diets in lean and obese cats before and after weight loss, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **292** (1): R227–R234.
- 73. Rotlewicz NB, Gallelli MF, Blatter MFC, Miceli DD & Castillo VA (2010)** Pathophysiology of Diabetes Mellitus and its relationship with obesity in cats, *Slov Vet Res*, **47** (1): 29-34.
- 74. Hoenig M (2002)** Comparative aspects of diabetes mellitus in dogs and cats, *Mol Cell Endocrinol*, **197** (1-2): 221-229.
- 75. Ishioka K, Omachi A, Sasaki N, Kimura K & Saito M (2009)** Feline Adiponectin: Molecular Structures and Plasma Concentrations in Obese Cats, *J Vet Med Sci*, **71**(2): 189–194.
- 76. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BLG, Murphy LJ (2003)** Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance, *Eur J Endocrinol*, **149** (4):331–335.
- 77. Tilg H & Moschen AR (2008)** Inflammatory Mechanisms in the Regulation of Insulin Resistance, *Mol Med*, **4**(3-4): 222-231.
- 78. Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Møller K, Mittendorfer B & Pedersen BK (2006)** Influence of TNF-alpha and IL-6 infusions on insulin sensitivity and expression of IL-18 in humans, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **291** (1): E108–E114.
- 79. Ahrén B & Pacini G (2004)** Importance of quantifying insulin secretion in relation to insulin sensitivity to accurately assess beta cell function in clinical studies, *Eur J Endocrinol*, **150** (2): 97-104.
- 80. Hoenig M, Hall G, Ferguson D, Jordan K, Henson M, Johnson K & O'Brien T (2000)** A Feline Model of Experimentally Induced Islet Amyloidosis, *Am J Pathol*, **157**(6): 2143-50.
- 81. Westermark P, Andersson A & Westermark GT (2011)** Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus, *Physiol Rev*, **91** (3): 795–826.
- 82. Johnson KH, O'Brien TD & Westermark P (1991)** Newly Identified Pancreatic Protein Islet Amyloid Polypeptide: What Is Its Relationship to Diabetes?, *Diabetes*, **40** (3):310-14
- 83. Johnson KH, O'Brien TD, Jordan K & Westermark P (1989)** Impaired Glucose Tolerance is Associated with Increased Islet Amyloid Polypeptide (IAPP) Immunoreactivity in Pancreatic Beta Cells, *Am J Pathol*, **135**(2):245-250.
- 84. Yano BL, Hayden DW & Johnson KH (1981)** Feline Insular Amyloid: Incidence in Adult Cats with No Clinicopathologic Evidence of Overt Diabetes Mellitus, *Vet Pathol*, **18** (3):310-315.
- 85. Westermark P, Engstr U, Johnson KH & Westermark GT (1990)** Islet amyloid polypeptide: Pinpointing amino acid residues linked to amyloid fibril formation, *Proc Natl Acad Sci USA*, **87** (13):5036-40.
- 86. Janson J, Ashley RH, Harrison D, McIntyre S & Butler PC (1999)** The Mechanism of Islet Amyloid Polypeptide to amyloid fibril formation, *Diabetes*, **48**:491–498.
- 87. Haataja L, Gurlo T, Huang CJ & Butler PC (2008)** Islet Amyloid in Type 2 Diabetes, and the Toxic Oligomer Hypothesis, *Endocr Rev*, **29**(3):303–16.

- 88. Scheuner D & Kaufman RJ (2008)** The Unfolded Protein Response: A Pathway That Links Insulin Demand with Beta-Cell Failure and Diabetes, *Endocr Rev*, **29**(3):317–33.
- 89. Poitout V, Amyot J, Semache M, Zarrouki B, Hagman D & Fontés G (2010)** Glucolipototoxicity of the Pancreatic Beta Cell, *Biochim Biophys Acta*, **1801**(3): 289–98.
- 90. Kim J & Yoon K (2011)** Glucolipototoxicity in Pancreatic  $\beta$ -Cells, *Diabetes Metab J*, **35**(5):444-50.
- 91. Zini E, Osto M, Franchini M, Gussett F, Donath MY, Perren A, Heller RS, Linscheid P, Bouwman M, Ackermann M, Lutz TA & Reusch CE (2009)** Hyperglycaemia but not hyperlipidaemia causes beta cell dysfunction and beta cell loss in the domestic cat, *Diabetologia*, **52** (2):336–346
- 92. Hall DG, Kelley LC, Gray ML & Glaus TM (1997)** Lymphocytic inflammation of pancreatic islets in a diabetic cat, *J Vet Diagn Invest*, **9** (1):98-100.
- 93. Scott-Moncrieff JC (2009)** Insulin Resistant Diabetes Mellitus: Is It Cushing or Acromegaly?, Proceeding of the Southern European Veterinary Conference, Oct. 2-4, Barcelona. URL: <http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2009/eng/Scott1.pdf>. Último acesso: 24-05-2014.
- 94. Niessen SJ, Church DB, Forcada Y (2013)** Hypersomatotropism, acromegaly, and hyperadrenocorticism and feline diabetes mellitus, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **43**(2):319-350.
- 95. Jiang G & Zhang BB (2003)** Glucagon and regulation of glucose metabolism, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **284**(4): E671–E678.
- 96. Tsuchiyama N, Takamura T, Ando H, Sakurai M, Shimizu A, Kato K, Kurita S & Kaneko S (2007)** Possible Role of  $\alpha$ -Cell Insulin Resistance in Exaggerated Glucagon Responses to Arginine in Type 2 Diabetes, *Diabetes Care*, **30**(10): 2583-87.
- 97. Koenig A (2013)** Endocrine Emergencies in Dogs and Cats, *Vet Clin Small Anim*, **43**(4):869–97.
- 98. O'Brien, MA (2010)** Diabetic Emergencies in Small Animals, *Vet Clin Small Anim*, **40**(2):317-33.
- 99. Feldman EC & Nelson RW (2004)** Diabetic ketoacidosis In *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, 3<sup>rd</sup> Edition*, ed. Feldman EC & Nelson RW, Saunders Elsevier, Saint Louis, Missouri, ISBN 0-7216-9315-6, pp. 580-615.
- 100. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI & Wall BM (2001)** Management of Hyperglycemic Crises in Patients With Diabetes, *Diabetes Care*, **24**(1):131-153.
- 101. Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ékoé JM, Fournier H & Havrankova J (2003)** Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state, *CMAJ*, **168** (7): 859-866.
- 102. Matz R (1999)** Management of the Hyperosmolar Hyperglycemic Syndrome, *Am Fam Physician*, **60**(5):1468-1476.

- 103. Feldman EC & Nelson RW (2004)** Feline Diabetes Mellitus In *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, 3<sup>rd</sup> Edition*, ed. Feldman EC & Nelson RW, Saunders Elsevier, Saint Louis, Missouri, ISBN 0-7216-9315-6 pp. 539-579.
- 104. Mizisin AP, Shelton D, Burgers ML, Powell HC & Cuddon PA (2002)** Neurologic Complications Associated with Spontaneously Occurring Feline Diabetes Mellitus, *J Neuropathol Exp Neurol*, **61**(10):872-884.
- 105. Rand J & Marshall R (2004).** Feline diabetes mellitus In *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology, 3<sup>rd</sup> Edition*, ed. Mooney CT & Peterson ME, British Small Animal Veterinary Association Gloucester, UK, ISBN 0 905214 72 2, pp. 129-141.
- 106. Sandireddy R, Yerra VG, Areti A, Komirishetty P & Kumar A (2014)** Neuroinflammation and Oxidative Stress in Diabetic Neuropathy: Futuristic Strategies Based on These Targets, *Int J Endocrinol*, doi 10.1155/2014/674987.
- 107. Brownlee M (2005)** The Pathobiology of Diabetic Complications, *Diabetes*, **54** (6):1615-25.
- 108. Mizisin AP & Calcutt NA (1991)** Dose-dependent alterations in nerve polyols and (Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>)-ATPase activity in galactose intoxication, *Metabolism*, **40**(11):1207-12.
- 109. Estrella JS, Nelson RN, Sturges BK, Vernau KM, Williams DC, LeCouteur RA, Shelton GD & Mizisin AP (2008)** Endoneurial Microvascular Pathology in Feline Diabetic Neuropathy, *Microvasc Res*, **75**(3): 403–410.
- 110. Norsworthy GD (2011)** Diabetes Mellitus: Chronic Complications In *The Feline Patient, 4<sup>th</sup> Edition*, ed. Crystal MA, Grace SF, Tilley LP & Norsworthy GD, Willey-Blackwell Publishing Ltd, Ames, Iowa, ISBN 978-0-8138-1848-1, pp. 113-114.
- 111. Al-Ghazlat SA, Langston CE, Greco DS, Reine NJ, May SN & Shofer FS (2011)** The prevalence of microalbuminuria and proteinuria in cats with diabetes mellitus, *Top Companion Anim Med*, **26**(3):154-7.
- 112. Bloom CA & Rand JS (2013)** Diabetes and the Kidney in Human and Veterinary Medicine, *Vet Clin Small Anim*, **43** (2):351-365.
- 113. Nakayama H, Uchda K, Ono K & Goto N (1990)** Pathological observation of six cases of feline diabetes mellitus, *Nihon Juigaku Zasshi*, **52**(4):819-22.
- 114. Maclsaac RJ & Watts GF (2005)** Diabetes and the Kidney In *Diabetes: Chronic Complications, 2<sup>nd</sup> Edition*, ed. Cummings MH & Shaw KM, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK, ISBN: 978-0-470-86580-4, pp. 21-47.
- 115. Sahib MN, Abdulameer SA, Aziz NA & Hassan Y (2009)** Pathogenesis of diabetic kidney disease: Review of cellular aspects of renal lesions, *Afr J Pharm Pharmacol*, **3**(11):507-514. **116. Brown S, Atkins C, Bagley R, Carr A, Cowgill L, Davidson M, Egnor B, Elliott J, Henik R, Labato M, Littman M, Polzin D, Ross L, Snyder P & Stepien R (2007)** Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats, *J Vet Intern Med*, **21** (3):542–558.
- 117. Reusch CE, Schellenberg S & Wenger M (2010)** Endocrine Hypertension in Small Animals, *Vet Clin Small Anim*, **40** (2): 335–352.

- 118. Zini E, Hafner M, Osto M, Franchini M, Ackermann M, Lutz TA & Reusch CE (2010)** Predictors of clinical remission in cats with diabetes mellitus, *J Vet Intern Med*, **24**(6):1314-21.
- 119. Scott-Moncrieff JC (2010)** Insulin Resistance in Cats, *Vet Clin Small Anim*, **40**(2):241–257.
- 120. Williams DL & Heath MF (2006)** Prevalence of feline cataract: results of a cross-sectional study of 2000 normal animals, 50 cats with diabetes and one hundred cats following dehydrational crises, *Vet Ophthalmol*, **9**(5):341-9
- 121. Feldman EC & Nelson RW (2004).** Canine Diabetes Mellitus In *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, 3<sup>rd</sup> Edition*, ed. Feldman EC & Nelson RW, Saunders Elsevier, Saint Louis, Missouri, ISBN 0-7216-9315-6, pp. 486-538.
- 122. Mansour SZ, Hatchell DL, Chandler D, Saloupis P & Hatchell MC (1990)** Reduction of basement membrane thickening in diabetic cat retina by sulindac, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **31**(3):457-63.
- 123. Linsenmeier RA, Braun RD, McRipley MA, Padnick LB, Ahmed J, Hatchell DL, McLeod DS & Luty GA (1998)** Retinal hypoxia in long-term diabetic cats, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **39**(9):1647-57.
- 124. Padnick-Silver L & Linsenmeier RA (2005)** Effect of Hypoxemia and Hyperglycemia on pH in the Intact Cat Retina, *Arch Ophthalmol*, **123**(12):1684-90.
- 125. Reusch CE (2012)** Diagnosis and management of feline diabetes mellitus (Part I), *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference and Congreso Nacional de AVEPA*, Oct- 18-21, Barcelona, URL <http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2012/lectures/eng/38.pdf>, último acceso: 07/07/2014.
- 126. Rucinsky R, Cook A, Haley S, Nelson R, Zoran DB & Poundstone M (2010)** 2010 AAHA Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats, *J Am Anim Hosp Assoc*, **46**(3):215-224.
- 127. Nelson RW (2009)** Diabetes Mellitus in Cats In *Small Animal Internal Medicine, 4th Edition*, ed. Couto CG Nelson RW, Mosby Elsevier, Saint Louis, Missouri, ISBN: 978-0-323-04881-1, pp. 785-795.
- 128. Bailiff NL, Nelson RW, Feldman EC, Westropp JL, Ling GV, Jang SS & Kass PH (2006)** Frequency and risk factors for urinary tract infection in cats with diabetes mellitus, *J Vet Intern Med*, **20**(4):850-5.
- 129. Blois SL, Dickie EL & Kruth SA (2010)** Multiple endocrine diseases in cats: 15 cases (1997-2008), *J Feline Med Surg*, **12**(8):637-42.
- 130. Caney SMA (2013)** Pancreatitis and Diabetes in Cats, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **43**(2):303–17.
- 131. Forcada Y, German AJ, Noble PJ, Steiner JM, Suchodolski JS, Graham P & Blackwood L (2008)** Determination of serum fPLI concentrations in cats with diabetes mellitus, *J Feline Med Surg*, **10**(5):480-87.
- 132. Caney SMA (2013)** Management of cats on Lente insulin: tips and traps, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **43**(2):267-82.

- 133. Roomp K & Rand SJ (2013)** Management of Diabetic Cats with Long-acting Insulin, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **43** (2):251-66.
- 134. Zini E, Hafner M, Osto M, Franchini M, Ackermann M, Lutz TA & Reusch CE (2010)** Predictors of clinical remission in cats with diabetes mellitus, *J Vet Intern Med*, **24**(6):1314-21.
- 135. Marshall RD, Rand JS & Morton JM (2009)** Treatment of newly diagnosed diabetic cats with glargine insulin improves glycaemic control and results in higher probability of remission than protamine zinc and lente insulins, *J Feline Med Surg*, **11**(8):683-91.
- 136. Roomp K & Rand J (2009)** Intensive blood glucose control is safe and effective in diabetic cats using home monitoring and treatment with glargine, *J Feline Med Surg*, **11**(8):668-82.
- 137. Palm CA & Feldman EC (2013)** Oral Hypoglycemics in Cats with Diabetes Mellitus, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **43**(2):407-15.
- 138. Martin G & Rand J (2000)** Current understanding of feline diabetes. Part 2: treatment. [abstract], *J Feline Med Surg*, **2**(1):3-17.
- 139. Soveid M, Dehghani GA & Omrani GR (2013)** Long-Term Efficacy and Safety of Vanadium in the Treatment of Type 1 Diabetes, *Arch Iran Med*, **16**(7): 408-11.
- 140. Padrutt E, Zini E, Kaufmann K, Menard J, Lutz TA & Reusch CE (2012)** Comparison of the GLP-1 analogues exenatide(short acting), exenatide (long acting) and the DPP-4 inhibitor sitagliptin to increase insulin secretion in healthy cats, *J Vet Intern Med*, **26**(6):1505-38.
- 141. Appleton DJ, Rand JS, Sunvold GD & Priest J (2002)** Dietary chromium tripicolinate supplementation reduces glucose concentrations and improves glucose tolerance in normal-weight cats, *J Feline Med Surg*, **4**(1):13-25.
- 142. Zoran DL & Rand JS (2013)** The Role of Diet in the Prevention and Management of Feline Diabetes, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **43**(2):233-43.
- 143. Bennett N, Greco DS, Peterson ME, Kirk C, Mathes M & Fettman MJ (2006)** Comparison of a low carbohydrate-low fiber diet and a moderate carbohydrate-high fiber diet in the management of feline diabetes mellitus, *J Feline Med Surg*, **8**(2):73-84.
- 144. Lien Y & Huang H (2012)** Factors associated with clinical remission in cats with diabetes mellitus, *Acta Vet. Brno*, **81**:421–25.
- 145. Laflamme DP (2012)** Obesity in dogs and cats: What is wrong with being fat?. *J Anim Sci*, **90**(5):1653-62.
- 146. Dubé JJ, Fleishman K, Rousson V, Goodpaster BH & Amati F (2012)** Exercise Dose and Insulin Sensitivity: Relevance for Diabetes Prevention, *Med Sci Sports Exerc*, **44**(5): 793–799.
- 147. Gilor C, Ridge TK, Attermeier KJ & Graves TK (2010)** Pharmacodynamics of insulin detemir and insulin glargine assessed by an isoglycemic clamp method in healthy cats, *J Vet Intern Med*, **4**(4):870-874.
- 148. Marshall RD, Rand JS & Morton JM (2008)** Glargine and protamin zinc insulin have longer duration of action and result in lower mean daily glucose concentrations than lente insulin in healthy cats, *J Vet Pharmacol Therapeut*, **31**(3):205-212.

- 149. EMA (2013)** ProZinc: EPAR Public Assessment Report, European Medicines Agency, London. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/veterinary/002634/WC500147214.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/veterinary/002634/WC500147214.pdf). Último acesso: 23/07/2014.
- 150. Nelson RW, Henley K, Cole C & PZIR Clinical Study Group (2009)** Field safety and efficacy of protamine zinc recombinant human insulin for treatment of diabetes mellitus in cats, *J Vet Intern Med*, **23**(4):787-793.
- 151. Michiels L, Reusch CE, Boari A, Petrie G, Mandigers P, Thollot IG, Rosenberg D, Mooney C, Bonfanti U, Font A, Sparkes A, Bewig K, Clercx C, Jensen AL & Horspool LJ (2008)** Treatment of 46 cats with porcine lente insulin - a prospective, multicentre study, *J Feline Med Surg*, **10**(5):439-451.
- 152. Gilor C & Graves TK (2010)** Synthetic insulin analogs and their use in dogs and cats, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **40**(2):297-307.
- 153. Sears KW, Drobatz KJ & Hess RS (2012)** Use of lispro insulin for treatment of diabetic ketoacidosis in dogs. [abstract], *J Vet Emerg Crit Care*, **22**(2):211-218.
- 154. Weaver KE, Rozanski EA, Mahony OM, Chan DL & Freeman LM (2006)** Use of glargine and lente insulins in cats with diabetes mellitus, *J Vet Intern Med*, **20**(2):234-238.
- 155. Hall TD, Mahony O, Rozanski EA & Freeman LM (2009)** Effects of diet on glucose control in cats with diabetes mellitus treated with twice daily insulin glargine, *J Feline Med Surg*, **11**(2):125-130.
- 156. Vague P, Selam JL, Skeie S, Leeuw I, Elte JWF, Haahr H, Kristensen A & Draeger E (2003)** Insulin Detemir Is Associated With More Predictable Glycemic Control and Reduced Risk of Hypoglycemia Than NPH Insulin in Patients With Type 1 Diabetes on a Basal-Bolus Regimen With Premeal Insulin Aspart, *Diabetes Care*, **26**(3):590-596.
- 157. Roomp K & Rand J (2012)** Evaluation of detemir in diabetic cats managed with a protocol for intensive blood glucose control [abstract], *J Feline Med Surg*, **14**(8):566-72.
- 158. Rand JS & Marshall RD (2005)** Diabetes mellitus in cats, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **5**(1):211-224
- 159. Rand JS (2013)** Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State in Cats, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **43**(2):367-379.
- 160. Ford RB & Mazzaferro E (2012)** *Kirk and Bistner's Handbook of Veterinary Procedures and Emergency Treatment*, 9<sup>th</sup> Edition. Saunders Elsevier, Saint Louis, Missouri, ISBN: 978-1-4377-0798-4, pp. 176-178.
- 161. Cook AK (2012)** Monitoring Methods for Dogs and Cats with Diabetes Mellitus, *J Diabetes Sci Technol*, **6**(3):491-495.
- 162. Lutz TA, Rand JS & Ryan E (1995)** Fructosamine concentrations in hyperglycemic cats, *Can Vet J*, **36**(3): 155–159.
- 163. Thoresen S & Bredal WP (1995)** Determination of a reference range for fructosamine in feline serum samples, *Vet Res Commun*, **19**(5):353-361.

- 164. Ford SL & Lynch H (2013)** Practical use of home blood glucose monitoring in feline diabetics, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **43**(2):283-301.
- 165. Alt N, Kley S, Haessig M & Reusch CE (2007)** Day-to-day variability of blood glucose concentration curves generated at home in cats with diabetes mellitus, *J Am Vet Med Assoc*, **230**(7):1011-1017.
- 166. Zoran DL (2005)** Management of the complicated diabetic, *Proceeding of the NAVC, North American Veterinary Conference, Jan. 8-12, Orlando, Florida*. URL: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/126.pdf?LA=1>. Último acesso: 12/05/2014.
- 167. Rand JS, Kinnaird E, Baglioni A, Blackshaw J & Priest J (2002)** Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine [abstract], *J Vet Intern Med*, **16**(2):123-132.
- 168. Feldman EC & Nelson RW (2004)** Beta-cell Neoplasia: Insulinoma. In *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, 3<sup>rd</sup> Edition*, ed. Feldman EC & Nelson RW, Saunders Elsevier, Saint Louis, Missouri, ISBN 0-7216-9315-6, pp. 616-644.
- 169. Greco DS (2014)** Diagnostic and Therapeutic Approach to Insulin Resistance in Dogs and Cats, Critical Updates on Canine & Feline Health. 2014 NAVC/WVC Proceedings. URL: [http://www.cliniciansbrief.com/sites/default/files/Projects/1401\\_nestle\\_symposium/Diagnostic\\_Therapeutic\\_Approach\\_to\\_Insulin\\_Resistance\\_in\\_Dogs\\_Cats.pdf](http://www.cliniciansbrief.com/sites/default/files/Projects/1401_nestle_symposium/Diagnostic_Therapeutic_Approach_to_Insulin_Resistance_in_Dogs_Cats.pdf). Último acesso: 22/08/2014.
- 170. Feldman EC & Nelson RW.** Water Metabolism and Diabetes Insipidus In *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, 3<sup>rd</sup> Edition*, ed. Feldman EC & Nelson RW, Saunders Elsevier, Saint Louis, Missouri, ISBN 0-7216-9315-6, pp. 2-44.
- 171. Brooks D, Churchill J, Fein K, Linder D, Kathryn E, Michel KE, Tudor K, Ward E & Witzel A (2014)** 2014 AAHA Weight Management Guidelines for Dogs and Cats, *J Am Anim Hosp Assoc*, **50**(1):1-11.
- 172. Hickey M, Jandrey K, Farrell KS & Carlson-Bremer D (2014)** Concurrent Diseases and Conditions in Cats with Renal Infarcts, *J Vet Intern Med*, **28**:319–323.
- 173. Lees GE, Brown SA, Elliott J, Grauer GF, Vaden SL (2005)** Assessment and Management of Proteinuria in Dogs and Cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal), *J Vet Intern Med*, **19** (3):377–385.
- 174. Brown S, Atkins C, Bagley R, Carr A, Cowgil L, Davidson M, Egner B, Elliott J, Henik R, Labato M, Littman M, Polzin D, Ross L, Snyder P, Stepien R, American College of Veterinary Internal Medicine (2007)** Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats, *J Vet Intern Med*, **21**(3):542-58.
- 175. Feldman EC & Nelson RW (2004)** Hyperadrenocorticism in Cats (Cushing's Syndrome). In *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, 3<sup>rd</sup> Edition*, ed. Feldman EC & Nelson RW, Saunders Elsevier, Saint Louis, Missouri, ISBN 0-7216-9315-6, pp. 358-393.