



**Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia**

**Mestrado Integrado em Medicina Veterinária**

Dissertação

**Sinais ecográficos associados a diagnóstico de Diabetes mellitus em 29 cães**

**Catarina Capinha Patrício Coelho**

Orientador(es) | Maria Teresa Oliveira  
Maria Dias  
Ricardo Miguel Pedroso Medeiros

Évora 2023

---

---

---

---



**Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia**

**Mestrado Integrado em Medicina Veterinária**

Dissertação

**Sinais ecográficos associados a diagnóstico de Diabetes mellitus em 29 cães**

**Catarina Capinha Patrício Coelho**

Orientador(es) | Maria Teresa Oliveira  
Maria Dias  
Ricardo Miguel Pedroso Medeiros

Évora 2023

---

---

---

---



A dissertação foi objeto de apreciação e discussão pública pelo seguinte júri nomeado pelo Diretor da Escola de Ciências e Tecnologia:

Presidente | Rita Payan-Carreira (Universidade de Évora)

Vogais | Maria Teresa Oliveira (Universidade de Évora) (Orientador)  
Rui Lemos Ferreira (Universidade de Lisboa - Faculdade de Medicina Veterinária)  
(Arguente)

## AGRADECIMENTOS

---

Agradeço à minha orientadora interna, Prof. Doutora Teresa Oliveira, por mostrar imediatamente disponibilidade para orientar o meu trabalho, pela simpatia e paciência, por esclarecer as minhas dúvidas e pela preocupação que teve em ajudar-me a aperfeiçoar o meu estudo, fazendo com que este ficasse com maior qualidade. Agradeço também à minha coorientadora interna, Dra. Margarida Correia Dias, pela disponibilidade para orientar o meu trabalho e pela ajuda que lhe foi possível dar-me.

Um agradecimento muito especial ao meu orientador externo, Dr. Ricardo Medeiros, que me ajudou de forma incansável em todas as etapas de preparação e escrita desta dissertação, e pela confiança que depositou em mim para a realização deste estudo. Foi a pessoa que me fez sentir constantemente acompanhada ao longo deste processo, que assegurou que todas as minhas dúvidas fossem esclarecidas e que me fez sentir confiante no meu trabalho. Aproveito também para agradecer por todo o conhecimento que me transmitiu ao longo do meu estágio curricular no AniCura Restelo Hospital Veterinário.

Agradeço a todos os professores da Universidade de Évora que contribuíram para a minha formação académica, bem como a todas as pessoas que em algum momento fizeram parte do meu percurso académico, e a ele acrescentaram algo de positivo.

Agradeço ao AniCura Restelo Hospital Veterinário, por me ter proporcionado a oportunidade de realizar o meu estágio curricular final, com a excelente equipa que o constitui, e a todos os médicos(as), enfermeiros(as) e auxiliares, por todo o conhecimento que me transmitiram, por me terem recebido tão bem e por toda a boa disposição.

Agradeço às minhas colegas de estágio (que rapidamente se tornaram amigas), Beatriz Gomes e Constança Cunha, por terem tornado esta etapa da minha vida bem mais divertida. Um agradecimento especial à Diana Agostinho, que para além de colega de estágio, foi também colega de casa e uma amiga incrível, com quem tive a oportunidade de partilhar alguns dos melhores (e piores) momentos do meu percurso académico.

Agradeço aos meus pais, por terem sempre acreditado e confiado em mim, e por sempre me terem dado liberdade para tomar as minhas próprias decisões ao longo do meu percurso académico, ao mesmo tempo que sempre se mostraram disponíveis para me ajudar em qualquer momento que eu precisasse.

Agradeço também ao meu irmão e aos meus avós, por terem acompanhado todo o meu percurso académico, por acreditarem sempre nas minhas capacidades e por torcerem por mim e pelo meu sucesso.

Agradeço à Miriam, a melhor amiga que Évora me deu, uma das pessoas que mais torceu por mim ao longo do curso, que nunca desistiu de mim, que me puxou para cima sempre que foi necessário e que esteve presente em todos os momentos bons e maus ao longo destes seis anos. Juntas fomos e somos mais fortes.

Agradeço à Joana Sena, a melhor amiga que a vida me deu, que mesmo estando longe, fez-me todos os dias sentir que estava perto, que torceu por mim em todos os segundos e que demonstra constantemente um enorme orgulho em mim.

Agradeço também aos meus amigos Laura Ramos, Inês Domingos, José Portugal, Jéssica Barros e Leonor Barata, por estarem sempre presentes na minha vida, por se preocuparem sempre comigo e por estarem sempre prontos para me ouvir, para me ajudar e para me dizer uma palavra amiga.

Agradeço à Tana, a minha cadelinha, por me ter mostrado aquilo que é realmente amar e ser amada por um animal.

## RESUMO

---

A diabetes *mellitus* é um grupo heterogêneo de doenças, com múltiplas etiologias, caracterizado pela existência de hiperglicemia resultante de uma inadequada secreção de insulina, ação da mesma, ou ambas. A prevalência desta doença tem vindo a aumentar, levando à crescente necessidade de melhorar a abordagem à mesma.

Esta dissertação inclui uma revisão da literatura relativa à diabetes *mellitus* em canídeos e um estudo retrospectivo de 29 casos, cujo objetivo primário foi demonstrar a importância da ecografia abdominal no diagnóstico de diabetes *mellitus* e identificar os sinais ecográficos mais frequentemente associados a esta doença.

O presente estudo demonstrou que as alterações ecográficas mais frequentes em canídeos com diabetes *mellitus* foram: i) fígado aumentado (75,9%); ii) parênquima hepático difusamente hiperecogénico (75,9%); iii) parênquima hepático difusamente heterogêneo (27,6%); iv) rins com perda de diferenciação corticomedular (27,6%); v) pâncreas aumentado (34,5%); e vi) glândulas adrenais aumentadas (44,8%), confirmado assim a importância da ecografia abdominal na obtenção de informação valiosa para a abordagem à diabetes *mellitus* em canídeos.

*Palavras-chave:* Ecografia; Diabetes *Mellitus*; Glicemia; Fígado; Pâncreas.

# ABSTRACT

---

## Ultrasonographic findings associated with diabetes *mellitus* in 29 dogs

Diabetes *mellitus* is a heterogeneous group of diseases, with multiple etiologies, characterised by the existence of hyperglycaemia resulting from inadequate insulin secretion, insulin action, or both. The prevalence of this disease has been increasing, leading to a growing need to improve its approach.

This dissertation includes a literature review of diabetes *mellitus* in dogs and a retrospective study of 29 cases, whose primary aim was to demonstrate the importance of abdominal ultrasound in the diagnosis of diabetes *mellitus* and to identify the ultrasound findings most frequently associated with this disease.

The present study demonstrated that the most frequent ultrasound findings in dogs with diabetes *mellitus* were: i) enlarged liver (75.9%); ii) diffusely hyperechogenic liver parenchyma (75.9%); iii) diffusely heterogeneous liver parenchyma (27.6%); iv) kidneys with loss of corticomedullary differentiation (27.6%); v) enlarged pancreas (34.5%); and vi) enlarged adrenal glands (44.8%), thus confirming the importance of abdominal ultrasound in obtaining valuable information for the approach to diabetes *mellitus* in dogs.

Keywords: Ultrasonography; Diabetes *Mellitus*; Blood Sugar; Liver; Pancreas.

# ÍNDICE GERAL

---

<b>AGRADECIMENTOS .....</b>	<b>I</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>IV</b>
<b>ÍNDICE GERAL.....</b>	<b>V</b>
<b>ÍNDICE DE GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS.....</b>	<b>VII</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>VIII</b>
<b>LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS.....</b>	<b>IX</b>
<b>1. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>1</b>
1.1. Introdução.....	1
1.2. Pâncreas exócrino e endócrino .....	1
1.3. Insulina .....	3
1.3.1. Regulação estrutura e síntese da insulina.....	3
1.3.2. Ações metabólicas da insulina .....	4
1.3.2.1. Metabolismo dos carboidratos .....	5
1.3.2.2. Metabolismo dos lípidos .....	5
1.3.2.3. Metabolismo das proteínas.....	6
1.4. Glucagon e somatostatina.....	6
1.4.1. Glucagon .....	6
1.4.2. Somatostatina.....	7
1.5. Diabetes <i>mellitus</i> em cães.....	7
1.5.1. Classificação etiológica.....	7
1.5.1.1. Classificação etiológica segundo o projeto ALIVE.....	7
1.5.1.2. Classificação etiológica segundo o modelo humano .....	12
1.5.2. Incidência e epidemiologia .....	13
1.5.3. Patofisiologia da diabetes.....	14
1.5.4. Anamnese e exame físico.....	15
1.5.5. Diagnóstico .....	17
1.5.5.1. Alterações analíticas .....	20
1.5.6. Ecografia abdominal associada ao diagnóstico.....	24
1.5.7. Tratamento .....	27
1.5.7.1. Recomendações relativas à terapêutica inicial com insulina ..	27
1.5.7.2. Abordagem inicial à terapêutica com insulina .....	28
1.5.7.3. Dieta .....	30
1.5.7.4. Exercício físico .....	30
1.5.8. Monitorização da glicemia.....	31
1.5.8.1. Historial e exame físico.....	31
1.5.8.2. Medição única da glicemia .....	32
1.5.8.3. Concentração de frutossamina sérica .....	32



1.5.8.4.	Monitorização da glicosúria.....	32
1.5.8.5.	Curva de glicemia .....	33
1.5.8.5.1.	Interpretação da curva de glicemia .....	34
1.5.9.	Complicações da insulinoaterapia .....	35
1.5.9.1.	Hipoglicemia.....	35
1.5.9.2.	Recorrência ou persistência dos sinais clínicos .....	36
1.5.10.	Identificação e controlo de comorbilidades .....	36
1.5.11.	Complicações crónicas e cetoacidose diabética.....	38
1.5.12.	Prognóstico.....	43
<b>2.</b>	<b>ACHADOS ECOGRÁFICOS ASSOCIADOS AO DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS EM 29 CANÍDEOS .....</b>	<b>44</b>
2.1.	Introdução e objetivos .....	44
2.2.	Materiais e métodos.....	44
2.2.1.	Recolha de dados .....	44
2.2.2.	Técnica ecográfica .....	46
2.2.3.	Análise estatística.....	46
2.3.	Resultados.....	47
2.3.1.	Caraterização da amostra populacional em estudo .....	47
2.3.2.	Sinais ecográficos .....	48
2.4.	Discussão de resultados .....	57
2.4.1.	Caracterização da amostra populacional em estudo .....	57
2.4.1.1.	Sexo e estado reprodutivo .....	57
2.4.1.2.	Idade ao diagnóstico.....	57
2.4.2.	Sinais ecográficos .....	58
2.4.2.1.	Fígado.....	58
2.4.2.2.	Vesícula Biliar.....	62
2.4.2.3.	Baço .....	65
2.4.2.4.	Rins .....	68
2.4.2.5.	Bexiga .....	71
2.4.2.6.	Trato gastrointestinal.....	72
2.4.2.7.	Pâncreas .....	75
2.4.2.8.	Glândulas adrenais .....	77
2.4.2.9.	Sistema reprodutor feminino.....	80
2.4.2.10.	Sistema reprodutor masculino.....	80
2.4.2.11.	Peritoneu e linfonodos .....	81
2.4.3.	Limitações do estudo .....	82
2.5.	Conclusão .....	84
	<b>LISTA DE REFERÊNCIAS .....</b>	<b>85</b>

## ÍNDICE DE GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS

---

<b>Gráfico 1.</b> Distribuição absoluta da amostra por sexo e estado reprodutivo .....	47
<b>Gráfico 2.</b> Distribuição absoluta da amostra por intervalo de idades .....	47
<b>Quadro 1.</b> Causas de hiperglicemia e glicosúria em cães (Adaptado de Fracassi et al., 2016 <sup>49</sup> ) .....	18
<b>Quadro 2.</b> Causas conhecidas de insulinoresistência em cães diabéticos (Adaptado de Nelson e Couto, 2019 <sup>39</sup> ) .....	38
<b>Quadro 3.</b> Alterações analíticas comumente encontradas em cães em cetoacidose diabética (Adaptado de Nelson e Couto, 2019 <sup>102</sup> ) .....	42
<b>Quadro 4.</b> Complicações da DM em cães <sup>39,49</sup> .....	43
<b>Tabela 1.</b> Sinais ecográficos referentes ao fígado .....	48
<b>Tabela 2.</b> Sinais ecográficos referentes à vesícula biliar .....	49
<b>Tabela 3.</b> Sinais ecográficos referentes ao baço .....	50
<b>Tabela 4.</b> Sinais ecográficos referentes aos rins direito e esquerdo .....	51
<b>Tabela 5.</b> Sinais ecográficos referentes à bexiga .....	52
<b>Tabela 6.</b> Sinais ecográficos referentes ao estômago .....	53
<b>Tabela 7.</b> Sinais ecográficos referentes ao duodeno .....	53
<b>Tabela 8.</b> Sinais ecográficos referentes ao cólon .....	53
<b>Tabela 9.</b> Sinais ecográficos referentes ao pâncreas .....	53
<b>Tabela 10.</b> Sinais ecográficos referentes às glândulas adrenais direita e esquerda .....	54
<b>Tabela 11.</b> Sinais ecográficos referentes aos ovários .....	55
<b>Tabela 12.</b> Sinais ecográficos referentes ao útero .....	55
<b>Tabela 13.</b> Sinais ecográficos referentes aos testículos .....	56
<b>Tabela 14.</b> Sinais ecográficos referentes à próstata .....	56
<b>Tabela 15.</b> Sinais ecográficos referentes ao peritôneu .....	56
<b>Tabela 16.</b> Sinais ecográficos referentes aos linfonodos .....	56
<b>Tabela 17.</b> Sinais ecográficos referentes aos vasos sanguíneos .....	56

## ÍNDICE DE FIGURAS

---

<b>Figura 1.</b> Anatomia do sistema de ductos pancreáticos do cão (Adaptado de Tobias et al., 2018 <sup>4</sup> ) .....	2
<b>Figura 2.</b> Imagem ecográfica de hiperecogenicidade hepática e mucocele (Mattoon e Nyland, 2015 <sup>73</sup> ) .....	24
<b>Figura 3.</b> Imagem ecográfica de pancreatite aguda (Penninck e D' Anjou, 2015 <sup>76</sup> ) .....	25
<b>Figura 4.</b> Imagem ecográfica de glândula adrenal esquerda aumentada de forma assimétrica (Penninck e D' Anjou, 2015 <sup>76</sup> ).....	26
<b>Figura 5.</b> Canídeo com cataratas diabéticas (Fracassi et al., 2016 <sup>49</sup> ).....	39
<b>Figura 6.</b> A- Fígado aumentado de tamanho, com parênquima difusamente hiperecogénico; B- Fígado aumentado de tamanho, com parênquima difusamente hiperecogénico e com uma lesão quística (originais, cedidas pelo Anicura Restelo Hospital Veterinário).....	48
<b>Figura 7.</b> A- Vesícula biliar distendida, com sedimento ecogénico sem formação de sombra acústica; B- Vesícula biliar com algum sedimento e presença de uma estrutura referida como sendo um cálculo pelo técnico ecografista (originais, cedidas pelo Anicura Restelo Hospital Veterinário) .....	49
<b>Figura 8.</b> A- Baço aumentado de tamanho; B- Baço normodimensionado com presença de lesões hiperecogénicas peri-hilares (originais, cedidas pelo Anicura Restelo Hospital Veterinário).....	50
<b>Figura 9.</b> A- Rim arredondado, com a cortical reduzida e hiperecogénica; B- Rim difusamente hiperecogénico com perda de diferenciação corticomedular (originais, cedidas pelo Anicura Restelo Hospital Veterinário) .....	52
<b>Figura 10.</b> A- Ramo direito do pâncreas sem alterações evidentes; B- Ramo direito do pâncreas aumentado de tamanho, redondo, edemaciado e difusamente heterogéneo (originais, cedidas pelo Anicura Restelo Hospital Veterinário) .....	54
<b>Figura 11.</b> A- Glândula adrenal esquerda sem alterações evidentes; B- Glândula adrenal esquerda aumentada de tamanho (originais, cedidas pelo Anicura Restelo Hospital Veterinário).....	55
<b>Figura 12.</b> Útero com conteúdo anecogénico no seu interior e parede espessada e irregular (originais, cedidas pelo Anicura Restelo Hospital Veterinário) .....	55

## LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

---

- Acetil-CoA**- Acetil-coenzima A
- BID**- Duas vezes ao dia (do inglês, *Bis in die*)
- ALIVE**- *Agreeing Language in Veterinary Endocrinology*
- ALT**- Alanina aminotransferase
- ALP**- Fosfatase alcalina (do inglês, *Alkaline phosphatase*)
- ATP**- Adenosina trifosfato (do inglês, *Adenosine triphosphate*)
- cAMP**- Adenosina monofosfato cíclico (do inglês, *Cyclic adenosine monophosphate*)
- cPL**- Lipase pancreática canina (do inglês, *Canine pancreatic lipase*)
- cPLI**- Imunorreatividade da lipase pancreática canina (do inglês, *Canine pancreatic lipase immunoreactivity*)
- CTLA4**- Antígeno 4 do linfócito T citotóxico (do inglês, *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*)
- cTLI**- Imunorreatividade semelhante à tripsina canina (do inglês, *Canine trypsin-like immunoreactivity*)
- DLA**- Antígeno leucocitário canino (do inglês, *Dog leucocyte antigen*)
- DGGR**- 1,2-o-dilauril-rac-glicero-3-ácido glutárico-(6-metilresorufina)-éster
- DM**- Diabetes *mellitus*
- ESVE**- *European Society of Veterinary Endocrinology*
- FA**- Frequência absoluta
- GAD-65**- Isoforma 65 kDa da descarboxilase do ácido glutâmico
- GLP-1**- Peptídeo 1 semelhante ao glucagon (do inglês, *Glucagon-like peptide-1*)
- GLUT**- Transportador de glucose (do inglês, *Glucose transporter*)
- GLUT-4**- Transportador de glucose tipo 4 (do inglês, *Glucose transporter type 4*)
- HAC**- Hiperadrenocorticismo
- HDL**- Lipoproteínas de alta densidade (do inglês, *High-density lipoprotein*)
- IA-2**- Antígeno-2 associado ao insulinoma (do inglês, *Insulinoma antigen 2*)
- IBD**- Doença inflamatória intestinal
- IPE**- Insuficiência pancreática exócrina
- LDL**- Lipoproteínas de baixa densidade (do inglês, *Low-density lipoprotein*)
- MV**- Médico Veterinário

**NA-** Não se aplica

**NPH-** Insulina humana recombinante (do inglês, *Neutral Protamine Hagedorn*)

**OVH-** Ovariohisterectomia

**PU-** Poliúria

**PD-** Polidipsia

**PZI-** Insulina protamina-zinco (do inglês, *Protamine-zinc insuline*)

**SCE-** *Society for Comparative Endocrinology*

**Spec cPL-** Lipase específica pancreática canina (do inglês, *Canine pancreas-specific lipase*)

**T3-** Tri-iodotironina

**T4-** Tiroxina

**TNF- $\alpha$ -** Fator de necrose tumoral alfa (do inglês, *Tumor necrosis factor alpha*)

**TSA-** Testes de sensibilidade a antibióticos

**TSH-** Tireotrofina (do inglês, *Thyroid stimulating hormone*)

**UPC-** Rácio proteína:creatinina urinária (do inglês, *Urine protein creatinine ratio*)

**VLDL-** Lipoproteína de muito baixa densidade (do inglês, *Very-low-density lipoprotein*)

**VNTR-** Repetições em tandem em número variável (do inglês, *Variable number tandem repeat*)

# 1. REVISÃO DA LITERATURA

## 1.1. Introdução

Segundo o projeto *Agreeing Language in Veterinary Endocrinology* (ALIVE), fundado pela *European Society of Veterinary Endocrinology* (ESVE) e apoiado pela *Society for Comparative Endocrinology* (SCE), com o objetivo de criar um consenso em relação à terminologia utilizada em endocrinologia veterinária, a diabetes *mellitus* (DM) é um grupo heterogêneo de doenças, com múltiplas etiologias, caracterizado pela existência de hiperglicemia resultante de uma inadequada secreção de insulina, ação da mesma, ou ambas.<sup>1</sup>

Segundo o relatório anual *The State of Pet Health by Banfield* de 2016, a diabetes em cães aumentou em 79,6% desde 2006, e em gatos aumentou em 18,1%.<sup>2</sup> Tendo em conta este marcado aumento da sua prevalência ao longo dos anos, torna-se cada vez mais importante compreender esta doença, de modo a melhorar a abordagem à mesma.<sup>2</sup>

## 1.2. Pâncreas exócrino e endócrino

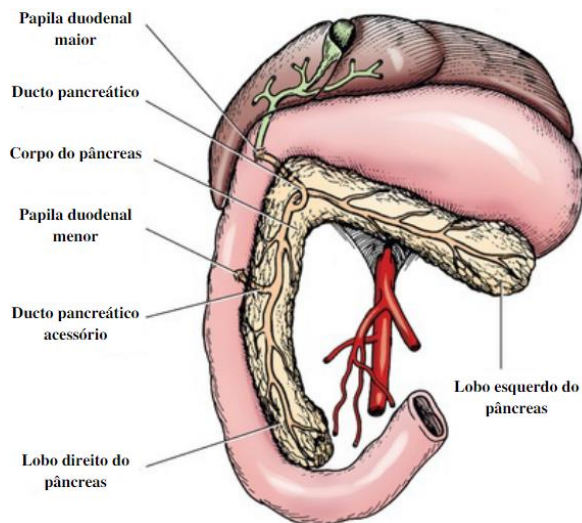
O pâncreas é uma glândula composta por dois lobos (direito e esquerdo) e por um corpo central. O lobo direito encontra-se no mesoduodeno, e está intimamente associado ao duodeno proximal, enquanto o lobo esquerdo inicia-se no piloro, estende-se pela curvatura maior do estômago, e está contido no omento maior. Já o corpo encontra-se na curva formada pelo piloro e o duodeno.<sup>3,4</sup>

O suprimento sanguíneo do lobo esquerdo do pâncreas faz-se maioritariamente por ramos da artéria esplénica, enquanto no lobo direito o suprimento é feito pelos ramos pancreáticos das artérias pancreaticoduodenais cranial e caudal.<sup>3,4</sup>

Relativamente à inervação pancreática, esta faz-se através do sistema nervoso entérico e por ramos do nervo vago. A secreção dos sucos pancreáticos é estimulada pela atividade parassimpática, e a sua inibição pela atividade simpática.<sup>4</sup>

A anatomia dos ductos pancreáticos (Figura 1) é variável. As secreções digestivas entram no duodeno através de um de dois ductos. Estes ductos podem comunicar entre si no interior do pâncreas, ou podem cruzar-se.<sup>3</sup> Quando os dois ductos não comunicam, o ducto pancreático drena o lobo pancreático direito, e o ducto pancreático acessório drena o lobo pancreático esquerdo.<sup>3</sup> O ducto pancreático acessório é o maior ducto excretório

dos cães, este abre no duodeno através da papila duodenal menor. Por outro lado, o ducto pancreático mais pequeno entra no duodeno através da papila duodenal maior, próximo do ducto biliar, no entanto este ducto muitas vezes não existe.<sup>3,4</sup>



**Figura 1.** Anatomia do sistema de ductos pancreáticos do cão (Adaptado de Tobias et al., 2018<sup>4</sup>)

O pâncreas tem uma componente exócrina (que constitui 98% da sua massa total) e uma componente endócrina, sendo, portanto, considerado uma glândula mista.<sup>4,5</sup> O pâncreas exócrino é composto por células acinares (responsáveis pela síntese e secreção de enzimas digestivas - proteases, lipases e amilases; pela secreção de bicarbonato; e pela produção de fatores que facilitam a absorção de cobalamina, zinco e colipase C) e por células que formam o sistema de ductos dentro dos lobos.<sup>4</sup> As secreções pancreáticas inibem ainda a proliferação bacteriana dentro do duodeno.<sup>4</sup> O pâncreas endócrino é composto por aglomerados de células poligonais, conhecidas como ilhotas de Langerhans. Dentro destas ilhotas existem quatro tipos de células secretoras: i) células alfa, produtoras de glucagon; ii) células beta (as mais abundantes), produtoras de amilina e insulina; iii) células delta, produtoras de somatostatina; e iv) células F ou PP, produtoras de polipéptido pancreático. Embora estas hormonas tenham diferentes funções, estão todas envolvidas no controlo do metabolismo, mais especificamente na homeostasia da glucose.<sup>4,5,6</sup>

## 1.3. Insulina

### 1.3.1. Regulação estrutura e síntese da insulina

A insulina é uma proteína composta por duas cadeias, designadas de cadeia A (com 21 aminoácidos) e cadeia B (com 30 aminoácidos), que por sua vez estão conectadas por duas pontes de dissulfeto. Apesar de haver algumas diferenças entre espécies relativamente à estrutura de aminoácidos, essas diferenças são pequenas, e, por isso, a atividade biológica da insulina não difere significativamente entre espécies. Relativamente às espécies domésticas, a insulina felina é muito parecida à bovina, e a insulina canina é muito parecida à porcina.<sup>6</sup>

A síntese da insulina inicia-se no retículo endoplasmático rugoso com a formação da pré-pró-insulina, que é depois convertida em pró-insulina, através da remoção de um pequeno fragmento peptídico. A pró-insulina é de seguida processada em insulina no complexo de golgi, através da remoção de outro péptido denominado péptido de conexão (Péptido-C). A insulina e o péptido-C são embalados e armazenados em grânulos secretores, sendo depois libertados em quantidades equimolares através do processo de exocitose.<sup>6,7</sup> O tempo de semivida da insulina é de cerca de 5 a 8 minutos, e esta circula quase totalmente livre no sangue.<sup>7</sup> Esta hormona é principalmente metabolizada no fígado e rins, onde as enzimas presentes reduzem as ligações dissulfeto que unem as cadeias A e B. Estas cadeias são depois sujeitas à atividade das protéases, que as reduzem a péptidos e aminoácidos.<sup>6</sup>

O fator mais importante no controlo da secreção de insulina é a concentração sanguínea de glucose. Uma concentração sanguínea de glucose aumentada promove a síntese e libertação de insulina pelas células beta das ilhotas de Langerhans, existindo por isso um mecanismo de *feedback* positivo entre a concentração sanguínea de glucose e a taxa de secreção de insulina.<sup>6,7</sup>

A glucose administrada por via oral induz uma secreção de insulina mais demarcada do que quando administrada por via endovenosa. Este fenómeno ocorre devido à ação de um conjunto de hormonas denominadas incretinas, sendo que as mais importantes são o peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1, do inglês Glucagon-like peptide-1) e o polipeptídeo insulínico dependente de glucose. As incretinas são secretadas por células endócrinas no trato gastrointestinal em resposta à presença de



nutrientes. Estas são depois transportadas na corrente sanguínea até às ilhotas de Langerhans, onde interagem com recetores específicos das células beta de modo a ampliar a secreção de insulina.<sup>7</sup> Os aminoácidos e os ácidos gordos são também estimuladores da secreção de insulina, sendo que essa estimulação pode ser direta, ou potenciada pelas incretinas.<sup>7</sup>

O sistema nervoso autónomo modula também a secreção de hormonas pelas ilhotas de Langerhans, sendo que a secreção de insulina é estimulada por fibras do nervo vago, e inibida por fibras do sistema nervoso simpático.<sup>7</sup> As catecolaminas tendem a diminuir a secreção de insulina através da sua interação com os recetores alfa-adrenérgicos das células beta.<sup>6</sup> O pâncreas tem também inervação colinérgica pelo sistema nervoso autónomo, e, em contraste com a estimulação adrenérgica, a atividade colinérgica aumenta a secreção de insulina através da libertação de acetilcolina.<sup>6</sup>

Outras hormonas pancreáticas e extrapancreáticas como o glucagon, a somatostatina, a amilina, a colecistoquinina e a gastrina afetam também a secreção de insulina direta ou indiretamente.<sup>5,6,8</sup>

### **1.3.2. Ações metabólicas da insulina**

A insulina atua nas vias metabólicas dos carboidratos, gorduras e proteínas. O objetivo final desta hormona é baixar a concentração sanguínea de glucose, ácidos gordos e aminoácidos, e promover a conversão intracelular destes componentes nas suas formas de armazenamento, ou seja, glicogénio, triglicéridos e proteínas, respetivamente.<sup>6</sup>

A regulação dos processos metabólicos pela insulina ocorre através da ligação desta hormona aos recetores de alta afinidade existentes na superfície celular. Poucos segundos após a insulina se ligar ao seu recetor, ocorre a ação rápida da insulina, ou seja, a entrada de glucose, aminoácidos, potássio e fosfato para o interior das células. Após alguns minutos, ocorrem as ações intermédias da insulina, principalmente associadas ao metabolismo das proteínas e da glucose. Após várias horas, ocorrem as ações “retardadas”, principalmente ligadas ao metabolismo dos lípidos.<sup>7</sup>

O transporte da glucose é realizado pelas proteínas transportadoras de glucose (GLUT, do inglês *glucose transporter*), ou por transporte ativo com o sódio, no intestino e rins. As proteínas transportadoras de glucose tipo 4 (GLUT-4, do inglês *glucose*

*transporter type 4*) são as principais proteínas transportadoras responsivas à insulina, sendo encontradas quase exclusivamente no tecido adiposo e muscular.<sup>7</sup>

Em variados tecidos, como o cérebro, fígado, rins, trato gastrointestinal e glóbulos brancos e vermelhos, a absorção da glucose não é dependente da insulina, ocorrendo através de outras GLUT.<sup>6,8,9</sup>

### **1.3.2.1. Metabolismo dos carboidratos**

A insulina promove a utilização da glucose (ou seja, a glucólise) e a produção de glicogénio (ou seja, a glucogénese) no fígado, tecido adiposo e músculo esquelético, através do aumento da atividade da enzima glicogénio-sintetase e concomitante diminuição da atividade da enzima glicogénio-fosforilase.<sup>6</sup>

A gluconeogénese (que consiste na síntese de glucose a partir de substâncias orgânicas não glicídicas, como aminoácidos) é diminuída pela insulina, uma vez que esta promove a síntese proteica nos tecidos periféricos, havendo assim uma diminuição dos aminoácidos disponíveis para a gluconeogénese. A insulina diminui ainda a atividade das enzimas hepáticas que estão envolvidas na conversão de aminoácidos em glucose.<sup>6</sup>

### **1.3.2.2. Metabolismo dos lípidos**

No tecido adiposo, a insulina promove a síntese de triglicéridos através da utilização intracelular de glucose, e inibe a sua degradação.<sup>6,7</sup> Esta utilização da glucose resulta em níveis elevados de piruvato (um precursor da acetil-coenzima A (acetil-CoA), e, por sua vez, dos ácidos gordos), e num aumento dos níveis de fosfato-3-glicerol (necessários à esterificação dos ácidos gordos).<sup>6</sup> A insulina ativa as enzimas piruvato desidrogenase e acetil-Coa-carboxilase, que promovem a síntese de ácidos gordos a partir do acetil-CoA.<sup>6</sup>

Por outro lado, esta hormona, para além de aumentar a atividade da enzima lipoproteína-lipase (localizada no endotélio dos capilares de tecidos extra-hepáticos) – que por sua vez promove o movimento dos ácidos gordos para o tecido adiposo – também diminui a lipólise no tecido adiposo, através da inibição da enzima lipase sensível a hormonas.<sup>6,7</sup>

### **1.3.2.3. Metabolismo das proteínas**

A insulina promove a captação de aminoácidos pela maior parte dos tecidos, incluindo o músculo esquelético, mas não o fígado. Esta hormona estimula ainda a síntese proteica e inibe a degradação proteica, promovendo assim a manutenção do balanço positivo do nitrogénio.<sup>6,7</sup>

No caso de existir uma deficiência em insulina, o catabolismo proteico aumenta, aumentando a quantidade de aminoácidos disponíveis para a gluconeogénese hepática. O resultado desta deficiência será um aumento da concentração sanguínea da glucose.<sup>6</sup>

## **1.4. Glucagon e somatostatina**

### **1.4.1. Glucagon**

O glucagon é uma hormona proteica, que, em conjunto com a insulina, tem um papel importante na manutenção da concentração da glucose dentro dos valores de referência. Uma diminuição na concentração sanguínea de glucose estimula a síntese e secreção do glucagon, tratando-se por isso de um mecanismo de *feedback* negativo.<sup>6</sup>

As ações fisiológicas do glucagon são o oposto das ações da insulina, e estão centradas no fígado. Esta hormona aumenta a produção de adenosina monofosfato cíclico (cAMP, do inglês *cyclic adenosine monophosphate*) no fígado, que, por sua vez, diminui a síntese de glicogénio, e aumenta a glucogenólise (desdobramento do glicogénio nos tecidos, em especial no fígado, com formação de glucose) e a gluconeogénese. Assim, o resultado final será um aumento da concentração sanguínea de glucose. O glucagon promove também a lipólise e o aumento dos ácidos gordos, que por sua vez têm um *feedback* negativo na secreção de glucagon.<sup>6</sup>

Após o consumo de alimentos, a resposta inicial do sistema metabólico é o aumento da secreção de insulina, que resulta na conservação de energia através da conversão dos carboidratos, gorduras e proteínas nas suas formas de armazenamento. A secreção de glucagon inicia-se no momento da ingestão do alimento. Esta secreção aumenta à medida que o intervalo desde que o alimento foi ingerido também aumenta, e a concentração sanguínea de glucose diminui. Esta secreção permite a mobilização da energia armazenada, de forma a manter a homeostase da glucose, evitando assim a hipoglicemia.<sup>6</sup>

As hormonas intestinais, com exceção da secretina, estimulam a secreção de glucagon e insulina, já a somatostatina diminui a secreção destas duas hormonas. A estimulação simpática e parassimpática pelo sistema nervoso autónomo induzem a secreção de glucagon.<sup>6</sup>

#### **1.4.2. Somatostatina**

A somatostatina pancreática diminui a motilidade e atividade secretora do trato gastrointestinal, de modo a reduzir a eficiência dos processos digestivos e absorptivos.<sup>5</sup> Esta hormona tem também a importante função de inibir a secreção de todas as células endócrinas das ilhotas de Langerhans (incluindo as células delta). As células alfa são mais afetadas por este efeito inibitório do que as células beta, e, portanto, a secreção de glucagon fica mais comprometida que a secreção de insulina. Esta função tem como objetivo prevenir flutuações elevadas nos níveis de glucose, que provocam danos nos tecidos.<sup>5</sup>

A secreção desta hormona é aumentada pela ingestão de nutrientes (como a glucose e os aminoácidos) e pelos neurotransmissores do sistema nervoso autónomo (epinefrina, norepinefrina e acetilcolina). Das hormonas produzidas no pâncreas, apenas o glucagon estimula a secreção de somatostatina.<sup>6</sup>

### **1.5. Diabetes *mellitus* em cães**

#### **1.5.1. Classificação etiológica**

##### **1.5.1.1. Classificação etiológica segundo o projeto ALIVE**

De acordo com o projeto ALIVE, a diabetes divide-se em duas etiologias: DM por deficiência em insulina (associada a alterações relacionadas com as células beta), e DM por insulinoresistência (associada a alterações no órgão-alvo), sendo que a diabetes que predomina na população canina é a associada a deficiência em insulina.<sup>1,10</sup>

Quando por deficiência em insulina, esta pode dever-se a uma reduzida secreção de insulina, ou uma produção de insulina defeituosa. No caso de haver uma reduzida secreção de insulina, esta pode dever-se a disfunção das células beta, destruição das células beta (de origem imunomediada; associada a doença pancreática exócrina, como pancreatite ou neoplasia; por toxicidade; por infeção; ou idiopática), apoptose das células

beta (glucotoxicidade; lipotoxicidade; idiopática), ou ainda devido a aplasia, hipoplasia, ou abiotrofia das células beta.<sup>1</sup>

### Origem imunomediada

Existe evidência limitada de que uma componente imunomediada contribua para a perda de células beta.<sup>11</sup> A presença de anticorpos circulantes contra autoantígenos das células beta, como a isoforma 65 kDa da descarboxilase do ácido glutâmico (GAD-65, do inglês *glutamic acid decarboxylase 65*), o antígeno-2 associado ao insulinoma (IA-2, do inglês *Insulinoma antigen 2*), a insulina e a pró-insulina (todos envolvidos na DM tipo I segundo o modelo humano), foi detetada numa pequena proporção de casos de DM canina.<sup>12,13,14,15,16</sup> No entanto, todos estes estudos apresentam diversas limitações, entre as quais a incapacidade de distinguir se os anticorpos encontrados representam uma resposta contra a insulina endógena, contra a insulina exógena (terapêutica), ou ainda contra antígenos das células beta libertados aquando da destruição celular provocada por outro processo patológico.<sup>12,14,15</sup> Existem ainda estudos que reportam não encontrar evidência de uma componente imunomediada associada à diabetes canina.<sup>17,18,19</sup>

Estes resultados dispersos acabam por indicar que os autoanticorpos dos antígenos da diabetes tipo I (segundo o modelo humano) estão presentes numa pequena minoria dos cães diabéticos.<sup>11</sup> As explicações para estes resultados podem passar por: a autoimunidade não ser um fator que contribua para a diabetes na maioria dos cães; a patogénese estar mais relacionada com autoimunidade mediada por células; ou os autoantígenos envolvidos na diabetes canina serem diferentes dos associados à medicina humana.<sup>11</sup>

### Predisposição genética

Em relação à predisposição genética, existem vários genes associados a suscetibilidade à diabetes nos humanos, que estão também associados ao aumento do risco de diabetes em cães. Dois estudos realizados verificaram a presença de uma maior frequência de certos haplótipos dos genes do antígeno leucocitário canino (DLA, do inglês *Dog Leucocyte Antigen*) em cães diabéticos, quando comparada à sua frequência em cães não diabéticos.<sup>16,20</sup> Verificou-se também que um destes haplótipos era mais vezes detetado nas raças mais predispostas a diabetes (como Samoiedo, *Cairn Terrier* e *Terrier*

Tibetano), e menos detetados nas raças menos predispostas (como *Boxer*, Pastor Alemão e *Golden Retriever*).<sup>20</sup>

Um outro estudo verificou também a presença de uma maior frequência de certos haplótipos dos genes DLA (diferentes dos encontrados no estudo de Kennedy et al.,2006) em cinco raças de cães, no entanto, alguns desses haplótipos estavam associados a maior risco de diabetes, e outros estavam associados a menor risco. É importante referir que, neste estudo, os haplótipos mencionados não foram detetados nas raças conhecidas como as de maior risco de diabetes (*Samoiedo*, *Cairn Terrier* e *Terrier Tibetano*).<sup>21</sup>

É ainda relevante referir que outros estudos demonstraram que genes DLA semelhantes aos referidos anteriormente estão também associados a suscetibilidade a outras doenças endócrinas caninas, incluindo o hipotireoidismo<sup>20</sup> e o hipoadrenocorticismo<sup>22</sup>. Assim, os genes DLA podem ser considerados um fator de risco geral para doenças imunomediadas, e, no entanto, haver outros genes que influenciem a natureza e o tecido alvo onde o processo patológico se vai desenvolver.<sup>23</sup>

Num outro estudo, foi detetada nos genes da insulina canina, uma região que contém repetições em tandem em número variável (VNTR, do inglês *Variable Number Tandem Repeat*) e variados polimorfismos com alelos associados a suscetibilidade ou resistência à diabetes, em raças específicas.<sup>23,24</sup>

Por fim, polimorfismos associados ao promotor antigénio 4 do linfócito T citotóxico (CTLA4, do inglês *cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*) canino foram associados a DM em raças específicas como *Samoiedo*, *West Highland Terrier*, *Border Terrier* e *Labrador Retriever*.<sup>23,25</sup>

### Doença pancreática exócrina

A DM canina é por vezes diagnosticada em animais que concomitantemente tem pancreatite crónica ou aguda.<sup>26,27,28</sup> Por outro lado, a pancreatite é muitas vezes reportada como uma complicação da diabetes.<sup>29</sup> Assim, torna-se difícil definir uma relação causa-efeito.<sup>30</sup>

É importante referir que a incidência de pancreatite identificada através de histopatologia em animais diabéticos é de apenas 30-40%, e, portanto, outros fatores mais complexos devem estar envolvidos no desenvolvimento de diabetes em animais sem lesões pancreáticas óbvias.<sup>31</sup>

A insuficiência pancreática exócrina (IPE) pode também andar a par com a pancreatite e a diabetes canina. Normalmente a diabetes desenvolve-se depois do diagnóstico de pancreatite crónica, mas antes de se desenvolver IPE.<sup>11,32</sup>

É possível que qualquer processo inflamatório no tecido pancreático exócrino tenha um impacto negativo na viabilidade das células beta, uma vez que estas células parecem ser particularmente sensíveis aos mediadores pró-apoptóticos, como por exemplo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , do inglês *Tumor Necrosis Factor Alpha*).<sup>11,33</sup>

#### Aplasia, hipoplasia ou abiotrofia das células beta

Situações de aplasia, hipoplasia ou abiotrofia das células beta são situações raras, principalmente reportadas em animais jovens (idade inferior a 12 meses), e têm sido identificadas com maior frequência em Labradores *Retriever*<sup>10,11,34</sup>.

A diabetes juvenil é considerada uma forma extrema da doença, em que existe uma absoluta deficiência em células beta, e aplasia ou hipoplasia das ilhotas de Langerhans<sup>28</sup>, sendo que ainda não foi estabelecida a base genética desta condição<sup>11</sup>.

Quando ocorrem alterações menos demarcadas das ilhotas de Langerhans e células beta, pode haver uma predisposição nos animais adultos para diabetes, principalmente em situações em que o animal seja exposto a fatores ambientais de risco, tais como antagonistas da insulina e pancreatite.<sup>28</sup>

Quando por insulinoresistência, a diabetes pode estar associada a influência endócrina (hormona do crescimento; esteroides; catecolaminas; hormonas tiroideias (triiodotironina (T3), tiroxina (T4)) e tireotrofina (TSH)), obesidade, fármacos (diuréticos tiazídicos ou agonistas beta-adrenérgicos), mediadores inflamatórios, alterações dos recetores da insulina, ou alterações dos sinalizadores intracelulares.<sup>1</sup>

É importante referir que o desenvolvimento de diabetes num animal pode ter mais do que uma causa subjacente.<sup>1</sup>

## Influência endócrina

Dentro da DM associada à influência endócrina existem várias etiologias a ter em consideração. Em relação à hormona do crescimento, esta pode estar associada à diabetes quando existe uma hipersecreção endógena (de origem hipofisária ou mamária), ou quando existe uma administração exógena.<sup>1</sup> Relativamente aos esteroides, neles estão incluídos os glucocorticoides (hipersecreção endógena ou administração exógena), a progesterona (associada ao diestro ou à gravidez), os progestagénios (exógenos), entre outros.<sup>1</sup> Quanto às hormonas tiroideias (T3 e T4) e à TSH, está reportado que tanto o hipotiroidismo como o hipertiroidismo podem causar uma significativa insulinoresistência.<sup>1,35</sup>

Em relação ao antagonismo provocado pelos glucocorticoides, o hiperadrenocorticism (HAC) (iatrogénico ou espontâneo) induz um estado de insulinoresistência que leva a que os tecidos tenham uma menor resposta à insulina.<sup>36</sup> Assim, é favorecido um aumento da gluconeogénese hepática, e uma diminuição do uso periférico da glucose, levando a um aumento dos níveis de glucose sanguínea.<sup>37</sup> É também sabido que cães com HAC expressam menos moléculas de sinalização interna de insulina.<sup>38</sup> Todos estes fatores podem levar a um estado de pré-diabetes.<sup>36,39</sup> Caso este antagonismo da insulina não seja rapidamente corrigido, é possível que as células pancreáticas beta fiquem “exaustas” devido ao esforço excessivo de tentar compensar a insulina, levando a DM com necessidade de terapêutica com insulina para o resto da vida do animal.<sup>36,39</sup> É importante referir que nem sempre o HAC leva ao desenvolvimento de diabetes canino.<sup>11,40</sup>

Relativamente ao antagonismo causado pela progesterona, esta situação normalmente acontece durante o diestro (fase em que a progesterona é a hormona dominante), ou a gravidez.<sup>1</sup> A progesterona estimula a secreção de hormona do crescimento pelo tecido mamário, e estas duas hormonas antagonizam o efeito da insulina.<sup>41</sup> A ovariectomia (OVH) consegue resolver esta situação, uma vez que remove a fonte de progesterona. Se uma população adequada de células pancreáticas beta ainda estiver presente, a hiperglicemia pode ficar resolvida sem ser necessário terapia com insulina (ou sendo apenas necessária por cerca de um mês após a OVH). Animais que passem por esta situação têm uma redução significativa no número de células pancreáticas beta antes do desenvolvimento de hiperglicemia (durante o diestro), e, por



isso, são mais suscetíveis ao redesenvolvimento de hiperglicemia e diabetes, se houver novamente uma situação de contacto com antagonistas de insulina. Uma falha na correção rápida da insulinoresistência pode resultar numa progressiva perda de células beta, e numa maior probabilidade de permanente dependência de insulina.<sup>39</sup>

Existem outros distúrbios metabólicos que podem ter um papel direto ou indireto no desenvolvimento de DM.<sup>11</sup> O *Schnauzer* Miniatura é uma raça predisposta a desenvolver hipertrigliceridemia idiopática<sup>42</sup>, que por sua vez foi associada a insulinoresistência<sup>43</sup> e a elevados níveis de lipase pancreática<sup>44</sup>. Para além disso, esta raça é também predisposta a DM.<sup>23</sup>

### Obesidade

A obesidade pode estar associada à diabetes tipo II (nomenclatura do modelo humano), uma vez que é uma condição que pode levar a insulinoresistência, mas que, no entanto, é considerada pouco provável nos cães.<sup>28</sup> Embora nestes animais a obesidade possa levar a insulinoresistência e a algum grau de impacto na homeostase da glucose<sup>11,45</sup>, a maioria dos cães obesos não progride para o desenvolvimento de diabetes tipo II, uma vez que pelo menos alguns dos mecanismos etiopatogénicos responsáveis pelo desenvolvimento de diabetes tipo II com origem na obesidade (desenvolvidos pelos humanos e pelos gatos) não se desenvolvem nos cães.<sup>45,46</sup>

É, no entanto, importante referir que já se demonstrou uma associação entre a obesidade e a diabetes canina em dois estudos epidemiológicos realizados em Inglaterra<sup>29</sup> e no Brasil<sup>47</sup>, sendo, por isso, necessário uma maior investigação.<sup>11</sup>

#### **1.5.1.2. Classificação etiológica segundo o modelo humano**

Para além desta classificação sugerida pelo projeto ALIVE, a classificação da diabetes nos animais também pode ser adaptada dos critérios utilizados para a classificação da diabetes na medicina humana.

Através de esta classificação é considerado que a grande maioria dos cães tem diabetes tipo I (insulinodependente). A diabetes tipo I está associada a uma origem imunomediada ou idiopática<sup>34,48</sup>, e é caracterizada por: i) uma permanente hipoinsulinemia; ii) não aumento da concentração endógena de insulina sérica ou péptido-C após a administração de um secretagogo de insulina (por exemplo, glucose, glucagon

e aminoácidos); iii) falha em estabelecer um controle glicêmico através da dieta, da administração oral de um fármaco hipoglicêmico, ou ambos; e iv) uma absoluta necessidade de administração de insulina exógena para manter um eficiente controle glicêmico.<sup>39,49</sup>

Tal como no projeto ALIVE, considera-se que a diabetes nos cães é multifatorial, podendo estar associada a predisposição genética, infecção, doenças concomitantes ou fármacos antagonistas da insulina, obesidade, mecanismos imunomediados, pancreatite, entre outros.<sup>39,48</sup> Todos estes fatores levam à destruição de células beta, hipoinsulinemia, transporte prejudicado da insulina circulante para as células alvo, gluconeogênese hepática acelerada e glucogenólise.<sup>39,48</sup> Uma vez que a perda de função das células beta é irreversível em cães com DM insulino dependente, a terapia com insulina ao longo da vida é de extrema importância para o controle da diabetes.<sup>39</sup>

Em relação à diabetes tipo II (não insulino dependente), esta não é reconhecida nos cães, uma vez que está associada à insulino resistência provocada pela obesidade.<sup>39,48</sup> No entanto, nos cães, essa insulino resistência não progride para diabetes tipo II, tal como já foi descrito acima.<sup>28,45,46</sup>

Existem ainda outros tipos de diabetes, tais como a diabetes gestacional, diabetes secundária a endocrinopatia, diabetes secundária a doença pancreática exócrina, entre outros.<sup>34,50</sup> No entanto, aqueles que são mais frequentes em medicina veterinária já foram referidos anteriormente.

### **1.5.2. Incidência e epidemiologia**

A prevalência de diabetes canina é variável. Dois estudos realizados em Inglaterra reportaram diferentes prevalências: 0,34%<sup>29</sup> e 0,26%<sup>51</sup>. Já um estudo realizado na Austrália revelou uma prevalência de 0,36%<sup>52</sup>.

De acordo com o relatório anual *The State of Pet Health by Banfield* de 2016, a diabetes em cães aumentou em 79,6% desde 2006.<sup>2</sup> Vários estudos reportam uma maior prevalência de DM em raças específicas, e, por outro lado, uma aparente proteção contra a diabetes noutras raças<sup>10,11,23,52,53</sup> Num estudo realizado em 2020, raças como *Husky* Siberiano, *Terrier* Australiano, *West Highland White Terriers*, *Schnauzer*, *Schnauzer* Miniatura, *Poodle* e *Cavalier King Charles* foram reportadas como tendo um maior risco

de desenvolver DM, enquanto raças como o *Boxer*, *Golden Retriever* e Pastor Alemão foram reportadas como tendo um risco significativamente menor.<sup>52</sup>

Relativamente à faixa etária em que existe um maior número de animais a desenvolver diabetes, de acordo com Davison et al., 2005 e Fall et al., 2007, esta corresponde aos 5 a 12 anos.<sup>10,53</sup> Já Guptill et al., 2003 afirmam que a maior prevalência ocorre entre os 10 e os 15 anos.<sup>54</sup> Por outro lado, Nelson e Couto, 2019 referem que a maior prevalência ocorre entre os 5 e os 15 anos.<sup>39</sup>

No que diz respeito à média de idades em que se desenvolve esta doença, de acordo com Fall et al., 2007, esta corresponde a 8,6 anos.<sup>53</sup> Já Davison et al., 2005 afirmam corresponder a 9 anos.<sup>10</sup> Todavia, segundo Mattin et al., 2014 corresponde aos 9,9 anos.<sup>29</sup>

Estudos recentes reportam não haver evidência de maior predisposição em fêmeas.<sup>51,52</sup> Uma vez que o diestro é um fator de risco para DM em fêmeas, as diferentes proporções entre cadelas esterilizadas e inteiras nas populações estudadas influenciam a prevalência de diabetes e a predisposição racial nessas mesmas populações.<sup>52</sup>

Contudo, vários estudos apontam em sentido contrário, reportando um maior risco de diabetes em fêmeas inteiras, quando comparado com machos inteiros.<sup>29,51,52</sup> Vários estudos revelam também um maior risco de diabetes em cães castrados, quando comparados com cães inteiros e cadelas esterilizadas.<sup>29,52</sup>

Em relação ao peso, estudos reportam que animais com menos de 22,7 kg têm um risco aumentado de diabetes, quando comparados com cães de grande porte.<sup>29,54</sup>

### **1.5.3. Patofisiologia da diabetes**

A deficiência em insulina e a insulinoresistência vão provocar: i) diminuição da utilização de glucose, aminoácidos e ácidos gordos pelos tecidos; ii) gluconeogénese e glucogénólise hepática; e iii) acumulação de glucose em circulação, levando todos estes fatores a uma hiperglicemia.<sup>31</sup>

É importante referir que a absorção intestinal de glucose não é afetada, e a entrada da mesma nos eritrócitos, rins e cérebro também não.<sup>8</sup> No entanto, à medida que a concentração de glucose sanguínea aumenta, a capacidade de reabsorção tubular renal da glucose é excedida (normalmente quando os níveis de glucose no sangue são superiores a valores entre 180 e 220 mg/dL), começando a ocorrer glicosúria.<sup>31</sup> A diurese osmótica

resultante desta situação leva a poliúria (PU) e a polidipsia (PD) compensatória (prevenindo a desidratação).<sup>31</sup>

O balanço calórico negativo resultante da incapacidade de utilizar a glicose (não entrando esta nas células do centro da fome), em conjunto com a perda de calorías pela glicosúria e o catabolismo tecidual, levam à polifagia.<sup>31,49</sup>

As consequências da diabetes, fisiologicamente, podem comparar-se aos mecanismos fisiológicos da fome. O metabolismo proteico diminui em síntese e aumenta em proteólise, assim, os aminoácidos disponíveis aumentam a gluconeogénese hepática, contribuindo para a hiperglicemia, e provocando um balanço negativo de nitrogénio, perda de massa muscular e possível caquexia.<sup>8</sup>

A contínua falta de insulina e glicose intracelular aceleram o catabolismo lipídico, levando à mobilização de triglicéridos e a um conseqüente aumento de ácidos gordos livres. Estes ácidos gordos são transportados até ao fígado, onde sofrem beta-oxidação, transformando-se em acetil-CoA. A quantidade desta pode exceder a necessidade de adenosina trifosfato (ATP, do inglês *adenosine triphosphate*) produzida via oxidação no ciclo de Krebs, e, neste caso, a acetil-CoA é metabolizada nos seus produtos alternativos: corpos cetónicos. Em situações de inanição, os corpos cetónicos são uma fonte de energia aceitável por um curto período de tempo, no entanto, em situações prolongadas, ou em caso de DM, a produção excessiva de corpos cetónicos pode levar a cetose ou a cetoacidose diabética.<sup>49</sup>

A concentração aumentada de ácidos gordos no fígado aumenta também a síntese de triglicéridos e lipoproteínas de baixa densidade, levando a hiperlipidemia e lipidose hepática.<sup>8</sup>

#### **1.5.4. Anamnese e exame físico**

Apesar de existirem diversos mecanismos que levam ao desenvolvimento de DM, todos eles tendem a convergir num conjunto semelhante de sinais clínicos associados à hiperglicemia. A diurese osmótica leva à poliúria, havendo depois uma polidipsia compensatória, e ainda outros sinais clínicos, como perda de peso e polifagia.<sup>55</sup> A polifagia poderá não estar acentuada devido à existência de doenças concomitantes que levem a uma diminuição do apetite, como por exemplo, pancreatite, cetose ou cetoacidose diabética.<sup>49</sup>

Por vezes o animal é levado a uma consulta, não por causa dos sinais clínicos acima descritos, mas sim por o tutor se aperceber que o animal está cego (devido às cataratas diabéticas que se formam).<sup>39</sup>

Quando o tutor não se apercebe destes sinais clínicos, ou os desvaloriza, a cetonemia e a acidose desenvolvem-se progressivamente, ficando o animal em risco de desenvolver sintomatologia sistémica, como inapetência, letargia ou vômitos.<sup>39,55</sup>

É importante referir que o intervalo entre os primeiros sinais clínicos e o desenvolvimento de cetoacidose diabética é imprevisível, podendo ir de dias a semanas.<sup>39</sup> Este intervalo pode estar também dependente do tipo e gravidade de possíveis condições concomitantes, que poderão estar a causar insulinoresistência, e/ou a estimular a produção de corpos cetónicos.<sup>49</sup>

Relativamente aos achados aquando da realização do exame físico, estes vão depender da presença e gravidade da cetoacidose diabética, da duração da diabetes antes do diagnóstico e da natureza de qualquer outra afeção concomitante.<sup>49</sup>

A apresentação clínica de um animal que não esteja em cetoacidose diabética não é linear, podendo inclusive não haver qualquer achado ao exame físico.<sup>39,49</sup> Muitos animais diabéticos estão obesos, e animais que não recebam tratamento durante um longo período de tempo podem perder peso, mas raramente estão emaciados (a não ser que existam doenças concomitantes, como insuficiência pancreática exócrina).<sup>39</sup>

Por outro lado, a pelagem pode estar rarefeita, os pêlos podem apresentar-se secos, quebradiços e sem brilho, e a descamação relacionada com hiperqueratose pode também estar presente.<sup>39</sup> Quando ocorre lipidose hepática, pode desenvolver-se uma hepatomegalia que seja sentida à palpação.<sup>39</sup> Em termos oftalmológicos, a formação de cataratas diabéticas é comum, e uveítes anteriores e queratoconjuntivites também podem estar presentes.<sup>39</sup> É ainda importante referir que os sinais neurológicos comumente observados em gatos (ataxia, postura plantígrada e fraqueza dos membros posteriores) não são normalmente detetados em cães.<sup>49</sup>

### 1.5.5. Diagnóstico

Segundo o projeto ALIVE, o diagnóstico de DM faz-se quando:

- Um animal (em jejum ou não), tem uma concentração sanguínea de glucose igual ou superior a 200 mg/dL (11.1 mmol/L), demonstra sinais clássicos de hiperglicemia (sem outra causa plausível), ou apresenta-se com uma crise hiperglicêmica.<sup>1</sup>
  - Em alguns casos os sinais clínicos não foram reportados pelo tutor;<sup>1</sup>
  - Em casos em que existe alguma incerteza relativamente à presença/ausência de sinais clínicos, o diagnóstico deve ser confirmado repetindo a medição de glucose sanguínea, e/ou documentando parâmetros glicêmicos alternativos, como um aumento das proteínas glicadas (frutosamina ou hemoglobina glicada), ou glicosúria.<sup>1</sup>
- Um paciente (em jejum) tem um valor de glucose sanguínea superior a 126 mg/dL (7 mmol/L), mas inferior ou igual a 198 mg/dL (11 mmol/L), com ou sem sinais clínicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica. Assim, a diabetes é diferenciada de hiperglicemia de *stress* através da documentação de hiperglicemia persistente em jejum por mais de 24 horas, ou por aumento das proteínas glicadas.<sup>1</sup>

O projeto ALIVE refere ainda que esta definição implica o uso de métodos validados para a medição dos valores de glucose e proteínas glicadas, e que sejam excluídas outras condições (para além da diabetes) que afetem especificamente a concentração de proteínas glicadas.<sup>1</sup>

Segundo as orientações do *American Animal Hospital Association*, a abordagem diagnóstica de diabetes canina depende do nível de hiperglicemia e da presença de sinais clínicos.<sup>35</sup> Em animais que apresentem sinais clínicos sugestivos de diabetes, pode fazer-se uma confirmação rápida da doença, através da medição da concentração sanguínea da glucose, com um glucómetro portátil, e da medição da glucose e dos corpos cetónicos na urina, com uma tira de urina<sup>39</sup>

É muito importante documentar a persistência de hiperglicemia em conjunto com glicosúria persistente, uma vez que a hiperglicemia diferencia DM de glicosúria renal primária, e a glicosúria diferencia a DM de outras causas de hiperglicemia (Quadro 1).<sup>39</sup>

**Quadro 1.** Causas de hiperglicemia e glicosúria em cães (Adaptado de Fracassi et al., 2016<sup>49</sup>)

Causas de hiperglicemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabetes <i>mellitus</i></li> <li>- <i>Stress</i>, agressividade, excitação, nervosismo e medo</li> <li>- Pancreatite</li> <li>- Pós-prandial (dietas que contenham monossacarídeos, dissacarídeos e propilenoglicol)</li> <li>- Antagonistas da insulina:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperadrenocorticismo</li> <li>• Diestro</li> <li>• Feocromocitoma</li> <li>• Acromegalia</li> </ul> </li> <li>- Iatrogênico:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticoides</li> <li>• Progestagênios</li> <li>• Diuréticos tiazídicos</li> <li>• Agonistas dos recetores alfa2-adrenérgicos</li> <li>• Fluidoterapia que contenha dextrose</li> <li>• Soluções nutritivas parenterais</li> </ul> </li> <li>- Traumatismo craniano</li> </ul>
Causas de glicosúria	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabetes <i>mellitus</i></li> <li>- Disfunção tubular renal:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de <i>Fanconi</i></li> <li>• Glicosúria renal primária</li> <li>• Doença renal aguda (por exemplo, leptospirose)</li> </ul> </li> </ul>

A medição da frutossamina sérica também pode ajudar no diagnóstico de diabetes, uma vez que um valor aumentado da mesma suporta a presença de hiperglicemia persistente. No entanto, uma concentração de frutossamina sérica no limite superior dos valores de referência pode ocorrer em animais com diabetes sintomática, se a diabetes se tiver desenvolvido pouco tempo antes do animal se apresentar em consulta.<sup>39</sup>

É também relevante referir que não deixa de ser de extrema importância fazer um exame físico completo, um hemograma e ionograma, análises bioquímicas, urianálise com cultura de urina, rácio proteína:creatinina urinária (UPC, do inglês *Urine protein creatinine ratio*), medição de triglicéridos, da imunorreatividade da lipase pancreática canina (cPLI, do inglês *Canine pancreatic lipase immunoreactivity*) e da pressão arterial.<sup>35,39,49</sup> Se se suspeitar de alguma condição associada à tiroide, é aconselhada a medição dos níveis de T4 total e de TSH após a diabetes estar estabilizada, devido à probabilidade de existência da síndrome do doente eutiroideu.<sup>35</sup> Em cadelas férteis deve

adicionalmente ser medida a concentração sérica de progesterona.<sup>39</sup> Se disponível, uma ecografia abdominal deve ser também realizada para verificar a existência de pancreatite, adrenomegalia, piómetra, ou outras alterações que afetem o fígado ou o trato urinário.<sup>39</sup>

Com esta abordagem é possível confirmar o diagnóstico de diabetes, cetose diabética (caso existam corpos cetônicos na urina), ou cetoacidose diabética (caso seja detetada acidose metabólica em conjunto com corpos cetônicos na urina).<sup>35,39,49</sup> É ainda possível descartar (ou não) outras doenças que possam estar a contribuir para o desenvolvimento de diabetes (como o HAC), que resultem ou coexistam da diabetes (como a cistite bacteriana), ou que exijam uma mudança na abordagem terapêutica (como a pancreatite).<sup>35,39</sup> Exames complementares adicionais podem ser necessários, dependendo da anamnese, do exame físico e da identificação de cetoacidose.<sup>39</sup>

Quando os níveis sanguíneos de glucose estão entre o limite superior do intervalo de referência e o limiar de reabsorção tubular renal (cerca de 200 mg/dL em cães), os sinais clínicos não estão normalmente presentes.<sup>35</sup> Quando os níveis de glucose sanguínea estão entre estes valores, e o animal está em jejum, calmo e sem outros sinais clínicos, é indicado avaliar a existência de condições que possam provocar esta hiperglicemia (Quadro 1), sendo que o animal poderá estar em risco de desenvolver diabetes, ou já se apresentar num estadio inicial da doença.<sup>35</sup>

Após a correção de qualquer condição que possa estar a levar a hiperglicemia, é importante voltar a medir os níveis de glucose no sangue, com o objetivo de perceber se é necessário começar uma abordagem adequada à diabetes.<sup>35</sup>

Em conclusão, a avaliação inicial de um animal com diabetes deve incluir: i) um conhecimento de todo o historial do animal (dieta, medicações, entre outros); ii) um exame físico completo; iii) a identificação de qualquer complicação que possa estar associada à doença (por exemplo, cataratas diabéticas); iv) a identificação de qualquer comorbilidade normalmente associada à diabetes (por exemplo, infeção do trato urinário e pancreatite); e v) a identificação de qualquer condição que possa interferir com a resposta do paciente ao tratamento (por exemplo, o HAC e a doença renal). Por fim, deve incluir a avaliação dos fatores de risco, como pancreatite, doenças que provoquem insulinoresistência, administração de medicações diabetogénicas, obesidade e diestro nas fêmeas.<sup>35</sup>



### **1.5.5.1. Alterações analíticas**

#### Hemograma e ionograma

Os valores do hemograma costumam estar normais em animais com diabetes não complicado. No entanto, poderá existir uma leve policitemia associada à desidratação.<sup>31</sup> A presença de leucocitose neutrofílica ou de neutrófilos degenerados está, normalmente, associada à existência de pancreatite ou infecção.<sup>49</sup>

#### Painel bioquímico

Em animais com diabetes controlada e sem outras doenças concomitantes, as análises bioquímicas costumam apresentar-se normais, à exceção da hiperglicemia e hipercolesterolemia.<sup>31</sup>

É comum a atividade das enzimas alanina aminotransferase (ALT, do inglês alanine transaminase) e fosfatase alcalina (ALP, do inglês alkaline phosphatase) estarem aumentadas, mas não de uma forma exuberante (inferior a 500 U/L), sendo que se presume que este aumento se deva à lipidose hepática.<sup>31</sup> Sempre que a atividade da ALP é superior a 800 U/L, deve desconfiar-se de existência concomitante de HAC.<sup>31,55</sup> No entanto, devido à elevada possibilidade de falsos positivos no diagnóstico de HAC em animais diabéticos instáveis, deve adiar-se o mesmo até que seja atingido um moderado controlo glicémico.<sup>31,55</sup> Por outro lado, quando a atividade da ALT é superior a 600 U/L, deve suspeitar-se de outras hepatopatias, para além da lipidose hepática (principalmente se houver outras alterações nos valores associados ao funcionamento endógeno do fígado, como diminuição dos valores de ureia, hipoalbuminemia ou aumento dos ácidos biliares séricos).<sup>31</sup> Caso seja necessário, deve realizar-se uma ecografia abdominal e uma avaliação histológica de biópsias do fígado, de forma a avaliar a existência de afeções hepáticas concomitantes.<sup>31</sup>

É de notar que um aumento da concentração total de bilirrubina sérica deve levantar suspeitas de obstrução biliar extra-hepática, causada por pancreatite concomitante.<sup>31</sup>

Os valores de ureia e creatinina não costumam estar alterados, sendo que um aumento destes parâmetros poderá ser indicativo de falha renal primária (resultante da glomerulosclerose associada à hiperglicemia crónica, sendo uma condição pouco comum em cães) ou de uremia pré-renal secundária a desidratação. A avaliação da gravidade

específica da urina poderá ajudar a diferenciar estas duas condições, sendo que é necessário ter em conta o impacto da glicosúria nos valores da gravidade da urina.<sup>31</sup>

A concentração sérica de colesterol e triglicéridos está normalmente aumentada em animais diagnosticados há pouco tempo com DM. A insulina é um agente inibidor da lipólise e da oxidação dos ácidos gordos livres. Deste modo, ao haver deficiência em insulina: i) a atividade da lipoproteína lipase está reduzida; ii) a lipase sensível a hormonas está ativada; iii) a produção hepática de triglicéridos de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL, do inglês *very-low-density lipoprotein*) está aumentada; e iv) a depuração de VLDL está diminuída. O aumento das concentrações de colesterol intra-hepático suprime os recetores das lipoproteínas de baixa densidade (LDL, do inglês *low-density lipoprotein*) nos hepatócitos, reduzindo conseqüentemente a depuração das partículas de LDL e de lipoproteínas de alta densidade (HDL, do inglês *high-density lipoprotein*) em circulação, provocando, por fim, hipercolesterolemia.<sup>31</sup>

Avaliar a presença de pancreatite deve sempre ser algo a considerar num animal diagnosticado com diabetes, principalmente se este apresentar historial de sintomatologia gastrointestinal ou de dor abdominal.<sup>55</sup> Para isso, deve recorrer-se a análises sanguíneas, sendo que, de acordo Trivedi et al., 2011 e McCord et al., 2012, o teste sanguíneo de eleição é a medição da lipase específica pancreática canina (Spec cPL).<sup>56,57</sup> A concentração sérica de lipase pancreática canina (cPL, do inglês *Canine pancreatic lipase*) pode estar aumentada em animais cujo pâncreas está histologicamente normal, e pode estar normal em animais em que, histologicamente, esteja confirmada uma inflamação do pâncreas, (principalmente quando a pancreatite é crónica e leve).<sup>56,58,59</sup> Assim, a interpretação dos resultados da concentração sérica de cPL deve ser feita à luz do historial clínico do animal e dos achados no exame físico e nas análises laboratoriais.<sup>31</sup>

O aumento da atividade sérica da 1,2-odilauril-rac-glicero-3-ácido glutárico-(6'-metilresorufina) ester (DGGR) Lipase tem sido também utilizado como marcador de pancreatite<sup>60</sup>, sendo importante referir que existe uma elevada concordância e forte correlação entre a DGGR Lipase e a Spec cPL.<sup>61,62,63</sup>

De acordo com Nelson et al., 2014, a ecografia abdominal é o meio de diagnóstico mais adequado para identificar pancreatite crónica e aguda nos cães, no entanto, mais uma vez, este só deve ser considerado tendo em conta o historial clínico do animal e os achados no exame físico e nas análises laboratoriais.<sup>31</sup>

Deve suspeitar-se de IPE em animais diabéticos em que seja difícil regular os valores de insulina, estejam magros ou emaciados apesar da polifagia e defequem quantidades aumentadas de fezes moles. Em caso de IPE em cães com diabetes *mellitus*, os valores da imunorreatividade semelhante à tripsina canina (cTLI, do inglês *Canine trypsin-like immunoreactivity*), a análise sanguínea de eleição para o diagnóstico de IPE, devem estar abaixo de 2,5 µg/L.<sup>31,64</sup>

A presença de hiperglicemia persistente pode ser confirmada através da medição de proteínas glicadas sanguíneas, como a frutossamina.<sup>65</sup> As frutosaminas são proteínas glicadas que resultam da ligação irreversível, não enzimática e não insulino dependente entre a glucose e proteínas séricas (principalmente a albumina).<sup>39,66</sup> A extensão da glicosilação das proteínas séricas está diretamente relacionada com a concentração sanguínea de glucose.<sup>39</sup> Deste modo, quanto maior a concentração média de glucose no sangue nas duas a três semanas precedentes à medição da frutossamina, mais elevados serão os valores da concentração sérica da frutossamina.<sup>39</sup> Em animais recentemente diagnosticados com diabetes, é normal encontrar valores de frutossamina superiores a 400 µmol/L, podendo até atingir valores de 1500 µmol/L.<sup>49</sup> A concentração sérica de frutossamina não é afetada por aumentos agudos da glicemia, como acontece com a hiperglicemia resultante de situações de *stress* ou agressividade (permitindo assim diferenciar hiperglicemia de *stress*, de diabetes).<sup>35,39</sup> No entanto, é afetada (diminuindo), em situações de concomitante hipoalbuminemia, hipoproteinemia, hipertrigliceridemia, hipotiroidismo e azotemia.<sup>39,67,68</sup>

Por fim, é importante referir que alterações nos eletrólitos séricos e dos parâmetros ácido-base são comuns em animais com cetoacidose diabética.<sup>31</sup>

### Concentração sérica de tiroxina

A interpretação de valores séricos de T4 total deve ser feita de forma cautelosa, principalmente em animais com diagnóstico recente de DM e de outras condições concomitantes.<sup>31</sup>

Animais com diabetes controlada, e sem a existência de doenças de tireoide concomitantes, normalmente têm valores de T4 total normais. No entanto, quanto menos controlada estiver a diabetes, e quanto mais graves forem as doenças concomitantes, maior é a probabilidade da concentração sérica de T4 total estar baixa, chegando aos

valores do hipotiroidismo (síndrome do doente eutiroideu). Não sendo, portanto, o decréscimo da concentração desta hormona suficiente para obter um diagnóstico de hipotiroidismo.<sup>31,35</sup> Isto acontece devido ao efeito supressivo das afeções concomitantes no eixo Hipotálamo-Hipófise-Tiroide, e não devido ao desenvolvimento natural de hipotiroidismo. Assim, de acordo com Nelson et al., 2014, num animal recentemente diagnosticado com DM, que apresente ao mesmo tempo um valor de T4 total sérica baixa, estabiliza-se primeiro a diabetes, e depois voltam-se a medir os valores séricos de T4 total e da TSH.<sup>31</sup>

### Urianálise e Cultura de urina

Nas alterações encontradas na urianálise, que são consistentes com DM, inclui-se glicosúria, cetonúria, proteinúria e bacteriúria (com ou sem piúria e hematúria associadas). Em animais com diabetes não complicada, normalmente existe glicosúria sem cetonúria, no entanto, podem também existir algumas cetonas na urina. Se uma grande quantidade de cetonas for identificada, deve suspeitar-se de cetoacidose diabética, principalmente se o animal apresentar sinais de doença sistémica.<sup>31</sup>

Apesar da PU e PD, a densidade da urina costuma estar elevada (entre 1,025 e 1,035), sendo que este aumento se deve às grandes quantidades de glucose na urina. Quando a gravidade específica da urina é cerca de 1,020 (mesmo existindo glicosúria), deve suspeitar-se da existência de uma condição concomitante que também provoque PU e PD, como por exemplo HAC ou doença renal crónica.<sup>31</sup>

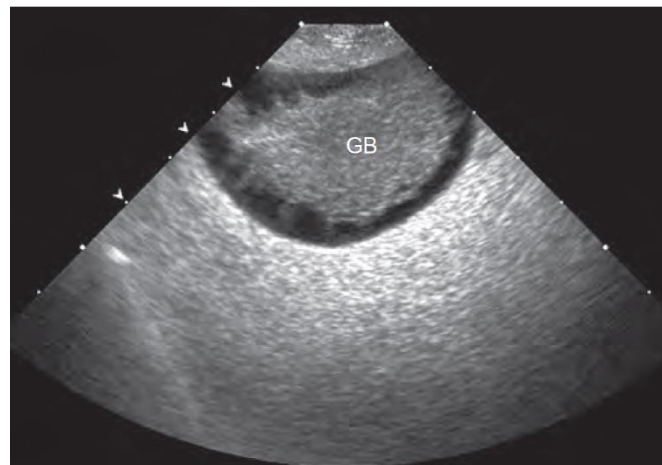
A presença de proteinúria pode dever-se, entre outras causas, à existência de infeção do trato urinário ou a dano glomerular secundário a disrupção da membrana basal.<sup>69</sup> Já a identificação de piúria ou hematúria sugere a presença de infeção urinária.<sup>70,71</sup>

De acordo com Hess et al., 2000 e Behrend et al., 2018, devido à elevada prevalência de infeção do trato urinário em animais diabéticos, a urina colhida através de cistocentese assética deve ser submetida a cultura bacteriana e a testes de sensibilidade a antibióticos (TSA), independentemente do resultado da urianálise.<sup>35,72</sup> Já Weese et al., 2019 afirma que caso a bacteriúria seja subclínica (algo bastante comum em situações de diabetes), na maioria dos casos não é aconselhada a realização de cultura bacteriana nem a realização de qualquer protocolo de tratamento.<sup>71</sup>

### 1.5.6. Ecografia abdominal associada ao diagnóstico

Embora a ecografia abdominal não faça parte da abordagem diagnóstica primária à DM, é um exame complementar de diagnóstico muito útil para detetar e/ou suspeitar de alterações que podem estar na origem da diabetes, estar a dificultar o controlo da diabetes ou ser consequências da diabetes.

O aumento da ecogenicidade hepática (Figura 2) (muitas vezes acompanhada de hiperatenuação) é um dos sinais ecográficos mais comuns, sendo que, nos cães, a hepatopatia vacuolar é a afeção que mais comumente provoca esta hiperecogenicidade hepática encontrada em situações de HAC ou outra endocrinopatia.<sup>73,74</sup> Uma aparência heterogénea difusa do fígado é também um achado comum, sendo que, mais uma vez, pode estar associada a hepatopatia vacuolar (que inclui hepatopatia por esteroides, ou, menos comumente, lipidose hepática).<sup>73</sup> A existência de hepatomegalia é também comum em situações de doença metabólica como HAC, hipotiroidismo e DM.<sup>74</sup>

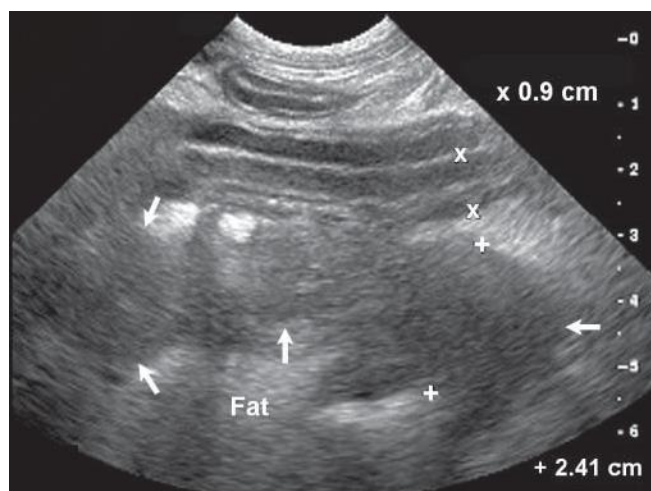


**Figura 2.** Imagem ecográfica de hiperecogenicidade hepática e mucocelo (Mattoon e Nyland, 2015<sup>73</sup>)

Um achado pouco comum, mas, no entanto, já reportado, é a presença de abscessos hepáticos.<sup>75</sup> A imagem ecográfica dos mesmos caracteriza-se por uma lesão normalmente cavitária, redonda a oval, hipocogénica a anecogénica, com margens hiperecogénicas mal definidas, regulares ou irregulares.<sup>75,76,77,78</sup>

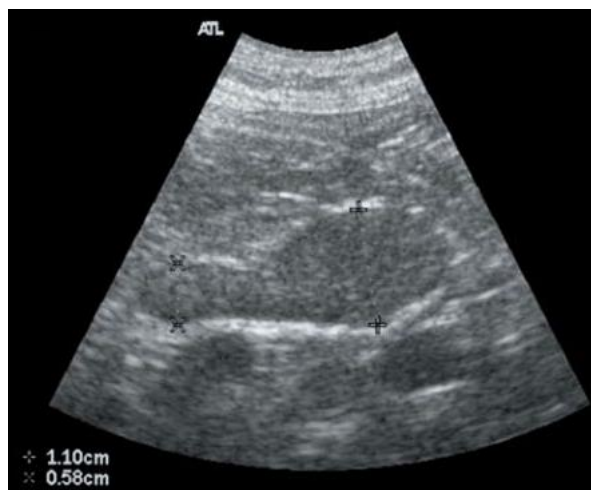
Devido à pancreatite muitas vezes associada a diabetes, sinais ecográficos ao nível do pâncreas são também comuns. No entanto, a pancreatite nem sempre provoca suficientes alterações pancreáticas que permitam a sua deteção através da

ultrassonografia.<sup>73</sup> A imagem ecográfica de pancreatite varia com a gravidade, cronicidade e extensão da inflamação do tecido pancreático e peripancreático.<sup>76</sup> Na presença de pancreatite aguda, o pâncreas pode estar aumentado, difusamente hipocogénico, com as margens mal definidas e com a gordura peripancreática moderadamente hiperecogénica e, muitas vezes, hiperatenuante (Figura 3).<sup>76</sup> A presença de áreas multifocais hipocogénicas, lesões quísticas, regiões hiperecogénicas, ou padrões mistos de hiperecogenicidade são também comuns.<sup>73</sup> Na presença de pancreatite crónica, o pâncreas pode apresentar-se com o seu tamanho normal e com o parênquima geralmente não homogéneo, com focos e estriações hiperecogénicas, sem produção de sombra acústica.<sup>76</sup>



**Figura 3.** Imagem ecográfica de pancreatite aguda  
(Penninck e D' Anjou, 2015<sup>76</sup>)

Quanto à imagem das glândulas adrenais, animais com diabetes podem desenvolver leve adrenomegália bilateral.<sup>74</sup> Adicionalmente, é importante ter em conta que, podendo a diabetes estar associada a afeções como hiperdrenocorticism, sinais ecográficos como adrenomegália bilateral ou unilateral (Figura 4), lesões quísticas ou nodulares e massas nas adrenais podem também estar presentes.<sup>73,76</sup> Em cães com HAC causado pela administração exógena de corticosteroides, as glândulas adrenais podem parecer diminuídas, podendo até não ser visualizadas.<sup>76</sup>



**Figura 4.** Imagem ecográfica de glândula adrenal esquerda aumentada de forma assimétrica (Penninck e D' Anjou, 2015<sup>76</sup>)

A colecistite enfisematosa (uma rara manifestação de colecistite aguda, caracterizada pela presença de gás produzido por organismos como a *Escherichia coli* e o *Clostridium perfringens*, dentro da parede e lúmen da vesícula biliar ou dos tecidos peri vesicais) pode também estar associada à diabetes.<sup>73,79,80</sup> Os indícios ecográficos a ela associados passam por espessamento da parede da vesícula biliar, aumento da ecogenicidade da parede ou do lúmen e presença de sombra “suja” com reverberação secundária à formação de gás.<sup>73</sup>

Relativamente ao baço, a imagem ecográfica esplênica pode por vezes apresentar numerosas manchas ou estrias hiperecogénicas pequenas, sem associação de sombras.<sup>76</sup>

A presença de cistite enfisematosa, uma forma rara de infeção do trato urinário, na qual o gás produzido por certos organismos se acumula na parede, no lúmen e, por vezes, nos ligamentos da bexiga<sup>73</sup>, é relativamente comum em animais diabéticos com glicosúria<sup>76</sup>, devido à presença de bactérias fermentadoras de glucose, como por exemplo a *Escherichia coli*<sup>73</sup>. Um estudo realizado em 2017<sup>81</sup>, com uma amostragem de 27 canídeos com cistite enfisematosa, referiu que 33% desses animais sofriam de DM, por outro lado, um estudo realizado em 2019<sup>82</sup>, com uma amostragem de 36 canídeos com cistite enfisematosa, referiu que apenas 10,5% desses animais eram diabéticos.<sup>81,82</sup> A imagem ecográfica caracteriza-se pela presença de uma parede vesical hiperecogénica e interfaces multifocais, irregulares e hiperecogénicas, com artefacto de reverberação distal (produzidas pelo gás).<sup>73,76,83</sup>

### **1.5.7. Tratamento**

De acordo com o projeto ALIVE, os objetivos a serem considerados aquando do tratamento da DM são: i) assegurar a qualidade de vida do animal e do tutor; ii) promover a resolução dos sinais clínicos clássicos da diabetes; iii) evitar a hipoglicemia e a cetoacidose diabética; e iv) normalizar a condição corporal do animal. Para que estes objetivos sejam atingidos, é necessário: i) diminuir a produção hepática de glucose; ii) melhorar a sensibilidade à insulina e garantir a disponibilidade adequada da mesma; iii) reduzir a hiperglicemia pós-prandial; e iv) tratar as causas subjacentes ou comorbilidades existentes.<sup>1</sup>

Num cão diabético o controlo da hiperglicemia pode ser atingido através da administração de insulina, prática de exercício físico, instituição de uma dieta adequada, prevenção ou controlo de doenças que antagonizem a insulina e descontinuação de medicações que provoquem insulinoresistência. Por outro lado, é também importante tomar atenção a possíveis situações de hipoglicemia, normalmente associadas a uma insulinoterapia excessivamente agressiva.<sup>39</sup>

Para a maioria dos veterinários o principal objetivo do manejo da diabetes, a longo prazo, é o tutor sentir-se satisfeito com o estado do seu animal. Essa satisfação está normalmente associada à inexistência ou redução significativa de poliúria, a uma condição corporal estável e aceitável, a uma polifagia tolerável e a uma interação normal com os elementos da família. Tutores que estão informados e envolvidos no tratamento e manejo do seu animal parecem ter mais sucesso e satisfação ao providenciarem tratamento ao mesmo.<sup>49</sup>

#### **1.5.7.1. Recomendações relativas à terapêutica inicial com insulina**

Após o diagnóstico de diabetes ser estabelecido, o tratamento com insulina deve ser iniciado. Vários autores afirmam que a insulina lente (insulina de ação intermédia) de origem porcina (Vetinsulin/Caninsulin®, Merck Animal Health, Nova Jersey, Estados Unidos da América) deve ser a escolha terapêutica inicial.<sup>35,39,49</sup> A insulina humana recombinante (NPH, do inglês *Neutral Protamine Hagedorn*) (insulina de ação intermédia) também é eficiente, no entanto, problemas associados à sua curta duração são



mais frequentes do que com a insulina *lente*, podendo ocorrer situações de hiperglicemia pós-prandial em alguns animais com a diabetes bem controlada.<sup>39,84</sup>

Relativamente a estes dois tipos de insulina, a dose necessária para atingir o controlo da glucose na maioria dos animais, é de aproximadamente 0,5 U/kg/administração, com uma variação de 0,2 a 1 U/kg. Um aspeto importante a ter em conta no início desta terapêutica é evitar a hipoglicemia sintomática (que pode ocorrer se houver um aumento muito rápido da dose de insulina).<sup>35,39</sup> De acordo com Fracassi et al., 2016, Behrend et al., 2018 e Nelson e Couto, 2019, a dose inicial deve ser próxima do limite inferior, ou seja, aproximadamente 0,25 U/kg, e deverá ser administrada duas vezes ao dia, uma vez que estes dois tipos de insulina tem uma duração de ação de cerca de 12 horas (na maioria dos animais).<sup>35,39,49</sup>

Preparados de insulina, como a glargina e a detemir (insulinas de ação prolongada), embora sejam eficientes no controlo da glicemia em alguns animais, revelaram problemas relativamente à consistência da sua ação, imprevisibilidade da altura do nadir (pico de ação da insulina, ou seja, momento em que a glicemia apresentará o valor mais baixo) e efeitos excessivamente prolongados, o que as torna pouco recomendáveis como abordagem terapêutica inicial.<sup>39</sup>

De forma semelhante, a insulina protamina-zinco (PZI, do inglês protamine-zinc insuline) (insulina de longa ação) também é pouco utilizada no cão.<sup>35</sup> Esta pode ter uma longa duração de ação, e, portanto, pode tentar fazer-se apenas uma administração diária, diminuindo assim a probabilidade de desenvolvimento de hipoglicemia significativa e/ou efeito Somogyi (consultar secção “Recorrência dos sinais clínicos”).<sup>35</sup> Esta insulina pode ser útil nos cães em que a duração das insulinas de ação intermedia é muito curta.<sup>85</sup>

### **1.5.7.2. Abordagem inicial à terapêutica com insulina**

São necessários vários dias para estabelecer uma dose ou o tipo de insulina adequada a cada animal.<sup>39,49</sup> Assim, quando o animal é diagnosticado com diabetes, é aconselhável que este fique hospitalizado até 48 horas, de forma a estabelecer uma avaliação diagnóstica completa, iniciar a insulino-terapia e avaliar a resposta do animal à terapêutica.<sup>39,49</sup> O objetivo é conseguir identificar glicemias baixas (inferiores a 80 mg/dL) em animais extremamente sensíveis à insulina (sendo importante reduzir a dose

da mesma nestes casos).<sup>39,49</sup> Por outro lado, mesmo que a hiperglicemia se mantenha, não é aconselhável subir a dose de insulina no primeiro dia.<sup>35</sup>

É recomendado que a dosagem inicial de insulina seja “conservadora”, uma vez que a mudança na dieta pode alterar a ingestão de alimentos e afetar a resposta terapêutica à insulina. As dosagens de insulina não devem ser aumentadas com mais frequência do que a cada uma a duas semanas.<sup>35</sup>

Numa primeira abordagem, o objetivo não é estabelecer um excelente controle glicêmico, mas sim: i) começar a reverter as alterações metabólicas resultantes da doença; ii) permitir o animal adaptar-se às alterações na dieta e ao início da terapêutica; iii) ensinar o tutor a administrar a insulina; e iv) dar-lhe alguns dias para se adaptar a toda a dinâmica necessária para controlar a doença em casa. Os ajustes que sejam necessários na insulino terapia podem ser realizados em avaliações seguintes, em que o tutor e o animal já estejam mais familiarizados com o regime de tratamento.<sup>39</sup>

O controle glicêmico é atingido quando deixam de ser observados sinais clínicos, o animal está saudável e interativo, o peso corporal está estável (ou, em caso de obesidade, o animal está a perder peso), o tutor está satisfeito com o progresso da terapia, e, se possível, a concentração sanguínea de glucose está entre 100 e 250 mg/dL ao longo do dia.<sup>39</sup>

É importante que o tutor tenha noção dos objetivos da terapêutica, e que pode ser necessário ajustar a dose de insulina ou até o tipo de insulina.<sup>39</sup> Se o animal não estiver devidamente controlado, a dose de insulina pode ser aumentada gradualmente em dez a 25% (depende do porte do animal), até ser atingido o controle necessário.<sup>35</sup> Este aumento gradual previne situações de hipoglicemia.<sup>39</sup>

Normalmente o controle da glicemia consegue ser estabelecido usando doses de insulina de cerca de 1 U/kg ou menos, administradas duas vezes ao dia (BID, do inglês *Bis in die*). Se a dose exceder 1 U/kg/injeção, sem que haja um adequado controle da glicemia, é indicado procurar a razão que leva à falha no tratamento. Se em algum momento for notada hipoglicemia, através dos sinais clínicos ou analiticamente, a dose de insulina deve ser reduzida, e ajustes adicionais devem ser realizados de modo a alcançar o controle da glicemia. Ainda assim, o tutor deve estar sempre ciente dos sinais de hipoglicemia, e deve ter uma fonte de glucose pronta para administrar ao animal em caso de desenvolvimento de sintomas.<sup>39</sup>

### **1.5.7.3. Dieta**

Dois dos objetivos do tratamento da DM são: promover a perda de peso em pacientes obesos e contrariar a perda de peso associada à diabetes em alguns animais.<sup>35</sup>

Para minimizar a hiperglicemia pós-prandial, nenhuma dieta deve conter quantidades significativas de açúcares simples.<sup>55</sup> As calorias devem ser fornecidas principalmente por carboidratos complexos e com baixo índice glicêmico, e por proteínas.<sup>55,86</sup> Já a quantidade de gordura na dieta deve ser minimizada, de forma a evitar o aumento da circulação de colesterol, triglicéridos, glicerol e ácidos gordos livres.<sup>87</sup>

A correção da obesidade é um dos passos mais benéficos a tomar no controle da diabetes, uma vez que a perda de peso diminui a insulinoresistência muitas vezes associada aos cães diabéticos obesos.<sup>39,88</sup> É importante referir que a própria insulina, sendo uma hormona anabólica, predispõe ao ganho de peso, tornando-se ainda mais difícil fazer o animal perdê-lo.<sup>49</sup>

Caso existam afeções concomitantes, em que a dieta seja um aspeto importante da terapêutica, como por exemplo insuficiência pancreática exócrina ou doença renal crónica, torna-se essencial adaptar a dieta às condições existentes, sendo por vezes até mais importante o animal ter uma dieta adaptada a estas condições, do que uma dieta adaptada à diabetes.<sup>39,49</sup>

A maioria dos cães diabéticos devem ser alimentados com duas doses diárias semelhantes, nos mesmos horários, todos os dias.<sup>49,55</sup> A alimentação deve ser feita antes da administração de insulina, evitando assim situações em que a insulina é administrada, e depois o animal não come.<sup>49</sup>

### **1.5.7.4. Exercício físico**

O exercício físico tem um papel muito importante na manutenção do controlo glicémico, uma vez que promove a perda de peso e elimina a insulinoresistência resultante da obesidade.<sup>39</sup> Este diminui também as concentrações de glucose, uma vez que: i) aumenta a absorção de insulina no local da administração; ii) aumenta o fluxo sanguíneo e a entrega de insulina aos músculos em exercício; iii) estimula a translocação dos transportadores de glucose (principalmente GLUT-4) nas células musculares; e iv)

aumenta a disponibilidade de glucose, independentemente das concentrações basais de insulina.<sup>39,89,90</sup>

De forma a evitar situações de hipoglicemia, a rotina diária de um animal diabético deve, portanto, incluir a prática de exercício físico moderado, preferencialmente sempre à mesma hora do dia, e que não seja na altura em que se verifica o pico de ação da insulina.<sup>39</sup>

### **1.5.8. Monitorização da glicemia**

Tendo em conta que o objetivo da terapêutica é eliminar os sinais clínicos e prevenir ou atrasar o desenvolvimento das condições crónicas associadas à diabetes, é muito importante estabelecer um bom controlo glicémico em que não haja flutuações muito grandes da concentração sanguínea de glucose.<sup>35,39</sup>

O objetivo não é necessariamente normalizar a glicemia (períodos de leve hiperglicemia são aceitáveis), mas sim mantê-la abaixo do limiar de reabsorção tubular renal e evitar a hipoglicemia.<sup>35</sup>

É importante que, tanto o veterinário como o tutor do animal, tenham em conta que são normalmente necessários um a três meses para que seja atingido um controlo glicémico relativamente razoável e estável. Em alguns animais este controlo é simples e rápido, noutros, os ajustes na insulina e noutros fatores nunca deixam de ser necessários.

Normalmente o tutor está satisfeito e o animal está saudável e praticamente assintomático, quando a glicemia varia entre 100 e 250 mg/dL.<sup>39</sup>

#### **1.5.8.1. Historial e exame físico**

A opinião subjetiva do tutor em relação à gravidade dos sinais clínicos (principalmente o estado da poliúria, polidipsia e polifagia) e à saúde geral do animal, os achados ao exame físico e a estabilidade do peso do animal, são os parâmetros iniciais mais importantes para avaliar o controlo da glicemia.<sup>39,49</sup>

Deve suspeitar-se de fraco controlo glicémico caso o tutor reporte sinais clínicos sugestivos de hipo ou hiperglicemia, o exame físico revele sinais consistentes com fraco controlo, ou o animal esteja a sofrer flutuações no peso (perda ou ganho, sugestivos de sub ou sobredosagem de insulina, respetivamente). Nestes casos, devem realizar-se

exames adicionais (como uma curva de glicemia), ou considerar-se a realização de alterações na insulino terapia.<sup>39</sup>

#### **1.5.8.2. Medição única da glicemia**

Executar uma única medição da glicemia só é útil em situações de hipoglicemia. A identificação de hipoglicemia espelha uma situação de sobredosagem de insulina, e, por isso, a necessidade de redução da dose da mesma.<sup>39</sup> Em contrapartida, caso seja identificada um aumento na concentração sanguínea de glucose, esta, por si só, não indica um fraco controlo da glicemia, podendo ser, por exemplo, uma consequência do *stress* ou excitação.<sup>39</sup>

#### **1.5.8.3. Concentração de frutosamina sérica**

A concentração sérica de frutosamina pode ser medida durante as avaliações de rotina do controlo glicémico, de modo a: i) compreender os efeitos do *stress* ou excitação na concentração sanguínea de glucose; ii) clarificar as discrepâncias encontradas entre o historial do animal, achados ao exame físico e valores de glicemia; e iii) avaliar a eficácia das mudanças na terapêutica com insulina.<sup>39</sup>

A maioria dos tutores estão satisfeitos com a resposta do seu animal à terapia com insulina, se a frutosamina sérica se mantiver entre 350 e 450  $\mu\text{mol/L}$ . Valores superiores a 500  $\mu\text{mol/L}$  sugerem um controlo inadequado do estado da diabetes e a possível necessidade de ajustar a insulino terapia. Concentrações séricas de frutosamina na metade inferior dos valores de referência, ou a baixo dos valores de referência, devem ser motivo de preocupação, uma vez que podem indicar períodos significativos de hipoglicemia, ou existência de comorbilidades que levem a uma diminuição da frutosamina.<sup>39</sup>

#### **1.5.8.4. Monitorização da glicosúria**

A monitorização ocasional da urina é útil em animais diabéticos com problemas de recorrência de cetose ou hipoglicemia, uma vez que torna possível a identificação de cetonúria ou sem glicosúria, respetivamente.<sup>39</sup>

A maioria dos animais diabéticos apresenta quantidades variadas de glucose em praticamente todas as amostras de urina, havendo um resultado negativo ocasional. A

ausência persistente de glicosúria pode ser indicativa de sobredosagem de insulina, ou de excelente controle.<sup>49</sup>

#### **1.5.8.5. Curva de glicemia**

A execução de uma curva de glicemia serve dois propósitos muito úteis que os outros métodos de monitorização da glicemia não permitem: identifica hipoglicemias clinicamente indetectáveis, permitindo que a dose de insulina seja reduzida antes que se desenvolvam sinais clínicos desta condição, e fornece orientações que permitem perceber como fazer as alterações apropriadas na dose de insulina. A única exceção, são situações em que as medições da glicemia não são confiáveis devido a *stress*, agressividade ou excitação.<sup>35,39</sup>

Existem várias situações em que é aconselhável realizar uma curva de glicemia: i) após a primeira dose de um novo tipo de insulina; ii) sete a 14 dias após uma alteração na dose de insulina; iii) pelo menos a cada três meses (mesmo em animais bem controlados); iv) sempre que haja recorrência de sinais clínicos em animais devidamente controlados; e v) quando existe suspeita de hipoglicemia.<sup>35</sup>

A insulino terapia é ajustada de acordo com a interpretação da curva de glicemia, e o impacto deste ajuste é avaliado pela percepção do tutor relativamente à resposta clínica.<sup>39</sup>

Através da realização da curva de glicemia, o veterinário terá a capacidade de determinar se a insulina está a ser eficaz, e identificar o nadir da glucose, a altura do pico do efeito da insulina, a duração aproximada do efeito da insulina e o intervalo de valores da concentração de glucose no sangue, do animal em questão. Identificar o nadir da glucose e o momento em que o mesmo ocorre, relativamente ao momento de administração de insulina, é de extrema importância para perceber a duração de ação da insulina.<sup>39</sup>

As alterações na concentração de glucose no sangue são consideradas comparáveis após as administrações de insulina da manhã e da noite.<sup>91</sup> Assim, a maioria dos animais recebe a mesma dose de insulina nas duas administrações.<sup>91</sup> Esta suposição é aceitável, desde que o animal se encontre bem. No entanto, deve suspeitar-se de valores diferentes de glicemia durante o dia *versus* a noite, se houver persistência de PU e PD, apesar das concentrações de glucose no sangue estarem próximas do aceitável durante o

dia (principalmente se a PU e a PD piorarem à noite). Nestas situações é aconselhável a obtenção de uma curva de glicemia de 24 horas, ou o uso de um dispositivo de monitorização contínua de glucose.<sup>31,39</sup>

As concentrações de glucose no sangue são normalmente determinadas a partir de um analisador bioquímico ou de um medidor portátil de glicemia (ou glucómetro). Já existem medidores de glicemia especialmente idealizados para medicina veterinária, como por exemplo o Alpha TRAK® (Zoetis, Nova Jersey, Estados Unidos da América).<sup>39,92</sup>

A maior dificuldade encontrada na realização da curva de glicemia é a possível hiperglicemia induzida pelo *stress*, agressividade ou excitação (associados ao ambiente hospitalar e às diversas venipunturas), uma vez que acaba por afetar a veracidade da curva. Uma forma de contornar esta dificuldade é propor ao tutor fazer a curva de glicemia em casa, com a ajuda de um medidor portátil de glicemia. A monitorização diária da glicemia em casa está a tornar-se um procedimento bastante utilizado pelos tutores, no entanto, é preciso ter cuidado com situações em que o tutor é excessivamente preocupado, acabando por medir a glicemia com frequência exagerada, interpretar os valores e fazer o seu próprio ajuste das doses, sem consultar um veterinário (podendo acabar por ocorrer uma overdose de insulina).<sup>39</sup>

Os sistemas de monitorização contínua de glucose são cada vez mais utilizados em medicina veterinária, e consistem num sensor colocado no espaço subcutâneo que mede a concentração de glucose do fluido intersticial (que tem uma boa correlação com a concentração de glucose no sangue) a cada cinco minutos.<sup>39</sup>

#### **1.5.8.5.1. Interpretação da curva de glicemia**

De acordo com Behrend et al. 2018, ao interpretar uma curva de glicemia, o ideal é que o valor da maior concentração sanguínea de glucose esteja próximo de 200 mg/dL, e o nadir da glucose esteja entre 80 e 150 mg/dL.<sup>35</sup>

Normalmente o maior valor de glicemia ocorre na altura de administração da insulina, mas nem sempre é isto que se observa. Caso o nadir da glucose seja superior a 130 mg/dL, a dose de insulina pode precisar de ser aumentada. Por outro lado, caso o nadir da glucose seja inferior a 80 mg/dL, a dose de insulina deve ser reduzida.<sup>35,39</sup>

A duração de ação da insulina é definida como o tempo desde a administração de insulina, passando pelo nadir da glucose, até que a glicemia exceda os 250 mg/dL.<sup>49</sup> A duração do efeito da insulina pode ser estimada se o nadir da glucose for superior a 80 mg/dL e não houver uma diminuição abrupta da glicemia após a administração de insulina.<sup>39</sup> No entanto, caso a glicemia desça abaixo de 60 mg/dL, ou haja uma descida abrupta da mesma, a duração estimada do efeito da insulina pode não ser válida, uma vez que a potencial indução da contra regulação da glucose (secreção de glucagon, epinefrina, cortisol, entre outros) pode falsamente diminuir a duração aparente da ação da insulina.<sup>39</sup>

Para a maioria dos animais diabéticos bem controlados, a concentração inicial de glucose (próxima da altura de administração de insulina) é inferior a 300 mg/dL, e o nadir da glucose ocorre aproximadamente 8 horas após a administração de insulina.<sup>39</sup>

## **1.5.9. Complicações da insulinoterapia**

### **1.5.9.1. Hipoglicemia**

Os sinais de hipoglicemia (como letargia, ataxia, fraqueza e aumento do apetite) ocorrem normalmente: i) após um elevado aumento da dose de insulina; ii) quando há sobreposição excessiva da ação da insulina em animais que recebem a mesma duas vezes ao dia (comum quando são utilizados preparados de insulina de longa duração); iii) após inapetência prolongada; iv) durante a realização de exercício extremamente exaustivo; ou v) após um aumento da sensibilidade à insulina (resultante do tratamento ou melhoria de comorbidades).<sup>39,49</sup> Nestas situações, pode haver uma marcada hipoglicemia antes dos mecanismos de contrarregulação da glucose serem capazes de compensar e reverter a hipoglicemia.<sup>39</sup>

O tratamento da hipoglicemia assintomática requer uma redução de cerca de dez a 20% da dose de insulina, ou a alteração para uma insulina de menor duração de ação.<sup>49</sup> Se forem identificados sinais de hipoglicemia, a insulinoterapia deve ser interrompida até que ocorra hiperglicemia e glicosúria.<sup>39</sup> O ajuste da terapêutica com insulina costuma começar por uma redução em 25 a 50% da dose, sendo os subsequentes ajustes baseados na resposta clínica e nas medições da concentração sanguínea de glucose.<sup>31,35,39</sup>



### **1.5.9.2. Recorrência ou persistência dos sinais clínicos**

A recorrência ou persistência dos sinais clínicos são, provavelmente, as complicações mais comuns da terapêutica com insulina em cães diabéticos.<sup>39</sup> Estas complicações podem ser causadas por falha na administração da dose apropriada de insulina biologicamente ativa, sendo que as razões comuns para esta falha incluem: i) administração de insulina biologicamente inativa (fora de prazo ou previamente aquecida ou congelada); ii) administração de insulina diluída; iii) utilização de seringas inapropriadas para a concentração de insulina em questão; e iv) problemas na técnica de administração. Assim, é importante avaliar a técnica de administração de insulina por parte do tutor e a atividade biológica do preparado de insulina.<sup>39</sup>

Estas complicações podem também dever-se a problemas relacionados com o tipo, dose ou frequência da insulina administrada, podendo ocorrer situações de: i) subdosagem; ii) sobredosagem; iii) contra regulação da glucose (resposta fisiológica denominada resposta de Somogyi, que tem como objetivo impedir a hipoglicemia induzida por excesso de insulina, resultando num aumento da concentração sanguínea de glucose e numa minimização dos sinais de hipoglicemia, podendo até ocorrer uma marcada hiperglicemia nas 12 horas após o início do mecanismo de contrarregulação); e iv) curta ou prolongada duração de ação da insulina.<sup>39</sup>

Por fim, podem ainda estar associadas a problemas relacionados com a resposta do organismo à insulina (normalmente associados a condições infecciosas, inflamatórias, hormonais ou neoplásicas).<sup>39</sup>

### **1.5.10. Identificação e controlo de comorbilidades**

Causas de insulinoresistência como obesidade e administração de fármacos antagonistas da insulina são logo detetados aquando do diagnóstico de diabetes. No entanto, outras causas de insulinoresistência podem requerer uma avaliação diagnóstica mais exaustiva para as identificar. Doenças inflamatórias, infecciosas, hormonais ou neoplásicas podem também provocar insulinoresistência e interferir com a efetividade da insulinoterapia.<sup>39</sup>

Animais diabéticos estão particularmente sob risco de desenvolver infeções fúngicas e bacterianas, uma vez que as grandes concentrações de glucose no sangue e nos

fluidos intersticiais, em conjunto com a depleção do sistema imunitário, promovem o crescimento destes organismos.<sup>65</sup>

A gravidade da resistência à insulina, bem como o seu tratamento e reversibilidade, dependem, em parte, da etiologia subjacente.<sup>39</sup> A resistência à insulina pode ser leve e facilmente resolvida através do aumento da dose de insulina administrada (por exemplo, obesidade); pode ser severa, causando uma hiperglicemia marcada e persistente, independentemente da dose de insulina administrada (por exemplo, hiperadrenocorticismo); pode ter uma gravidade flutuante ao longo do tempo, sendo difícil de tratar (por exemplo, pancreatite crônica); ou pode ser reversível, em situações em que as condições concomitantes são tratáveis (por exemplo, num cão diabético com hipotireoidismo que inicia terapêutica com levotiroxina sódica, ou realização de uma OVH numa cadela diabética intacta em diestro).<sup>39</sup>

Em casos em que o animal faz uma terapêutica com glucocorticoides ou progestagénios, esta deve ser descontinuada, procurando-se medicações alternativas. No caso dos glucocorticoides serem imprescindíveis, a dosagem e frequência devem ser mantidas nas mínimas possíveis.<sup>49</sup>

Em algumas situações podem ser tomadas medidas para prevenir a resistência à insulina, como evitar glucocorticoides em cães diabéticos e realizar uma OVH aquando do diagnóstico de DM numa cadela inteira.<sup>8,39</sup>

Por último, é importante referir que a identificação e tratamento das afeções concomitantes é de extrema importância para que a abordagem à diabetes seja bem-sucedida.<sup>39</sup>

As diversas causas de insulinoresistência em cães estão descritas no Quadro 2.

**Quadro 2.** Causas conhecidas de insulinoresistência em cães diabéticos (Adaptado de Nelson e Couto, 2019<sup>39</sup>)

Causas de insulinoresistência grave	Causas de insulinoresistência intermitente
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperadrenocorticismo</li> <li>- Diestro</li> <li>- Secreção de progesterona               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma adrenocortical</li> </ul> </li> <li>- Fármacos diabetogénicos               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticoides</li> <li>• Progestagénios</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obesidade</li> <li>- Infecção</li> <li>- Inflamação crónica</li> <li>- Pancreatite crónica</li> <li>- Doença inflamatória intestinal (IBD)</li> <li>- Patologias da cavidade oral</li> <li>- Doença renal crónica</li> <li>- Doença hepatobiliar</li> <li>- Doença cardíaca</li> <li>- Hipotireoidismo</li> <li>- Insuficiência pancreática exócrina</li> <li>- Hiperlipemia</li> <li>- Neoplasia</li> <li>- Glucagonoma</li> <li>- Feocromocitoma</li> </ul>

### 1.5.11. Complicações crónicas e cetoacidose diabética

As complicações resultantes da diabetes ou do seu tratamento são variadas, sendo algumas mais comuns do que outras. É importante informar os tutores de que as complicações decorrentes da diabetes nos animais são muito diferentes das complicações no Homem, uma vez que estas demoram dez a 20 anos a desenvolver-se, tornando-se difícil o seu aparecimento nos animais.<sup>39</sup>

#### Cataratas

A formação de cataratas é a complicação a longo-prazo mais comum na diabetes canina (Figura 5), sendo que animais diabéticos que estão pouco controlados e tem altas variações na concentração sanguínea de glucose estão sob maior risco de as desenvolver.<sup>39,49</sup>

Um estudo retrospectivo relativamente ao desenvolvimento de cataratas em 132 cães diabéticos, reportou a presença das mesmas em 14% dos animais aquando do diagnóstico; 50% dos animais, 170 dias após o diagnóstico; e 80% dos animais, 470 dias após o diagnóstico.<sup>93</sup> Um outro estudo, relativo à evolução da qualidade de vida dos canídeos diabéticos de 101 tutores, reportou que 52% dos tutores destes animais referiam que os mesmos sofriam de cataratas.<sup>94</sup>

Pensa-se que o desenvolvimento de cataratas diabéticas se deva ao facto de haver uma alteração nas relações osmóticas do cristalino induzida pela acumulação intracelular de sorbitol e galactitol (álcoois de açúcares produzidos após a redução da glucose e da galactose pela enzima aldose-reductase). A acumulação no cristalino destes potentes agentes hidrofílicos aumenta a osmolaridade intracelular, causando um influxo de água para o cristalino, levando a um edema e rutura das fibras do mesmo, desenvolvendo-se assim as cataratas.<sup>39,95,96</sup>

A cegueira pode ser corrigida através da remoção do cristalino alterado, sendo que a visão é restaurada em 80% a 90% dos casos.<sup>39,97,98</sup> No entanto, é de referir que a formação de cataratas diabéticas é um processo irreversível, que tende a progredir muito rapidamente, e que pode ser acompanhado do desenvolvimento de graves uveítes induzidas pelo cristalino, sendo de extrema importância que o acompanhamento oftalmológico se inicie o mais rápido possível.<sup>96</sup>



**Figura 5.** Canídeo com cataratas diabéticas (Fracassi et al., 2016<sup>49</sup>)

#### Uveíte induzida pelo cristalino ou uveíte façoinduzida

Durante a embriogénese o cristalino é formado dentro da sua própria cápsula e as suas proteínas estruturais não são expostas ao sistema imunitário. Assim, a tolerância às proteínas do cristalino não se desenvolve. Desta forma, durante a formação e a reabsorção das cataratas, as proteínas do cristalino são expostas ao sistema imunitário local, resultando em inflamação e uveíte.<sup>39</sup>

A uveíte que ocorre em associação com a formação das cataratas pode diminuir o sucesso da cirurgia às mesmas, e, portanto, deve ser controlada antes da cirurgia.<sup>39</sup>

### Neuropatia diabética

Apesar de ser a complicação crónica mais importante em gatos diabéticos, a neuropatia diabética é uma complicação pouco comum em cães diagnosticados com diabetes.<sup>39</sup> No entanto, é relevante referir que a neuropatia subclínica é provavelmente mais comum do que a neuropatia grave, que resulta no aparecimento de sinais clínicos.<sup>31,39,99</sup>

Os sinais clínicos consistentes com neuropatia diabética só costumam aparecer em animais diagnosticados com diabetes há muito tempo (cinco anos ou mais).<sup>39</sup> No entanto, já foi diagnosticada neuropatia diabética em animais pouco tempo depois do diagnóstico de DM ser estabelecido.<sup>99</sup>

Os sinais clínicos e os achados ao exame físico incluem fraqueza, paresia dos membros posteriores, marcha anormal, diminuição do tónus muscular e atrofia, diminuição dos reflexos dos membros e défices nos testes das reações posturais.<sup>39</sup>

### Nefropatia diabética

A nefropatia diabética é uma complicação crónica comum no Homem, que demora vários anos a progredir para doença renal crónica terminal, e, por isso, é pouco comum nos cães. Consiste numa alteração microvascular que envolve os capilares e pré-capilares, e que se manifesta principalmente pelo espessamento da membrana basal dos mesmos. A glucose tem um papel importante no desenvolvimento destes danos microvasculares, e os sinais clínicos dependem da gravidade da glomerulosclerose e da capacidade renal de excretar os resíduos metabólicos.<sup>39</sup>

Inicialmente a nefropatia diabética manifesta-se por proteinúria (principalmente albuminúria), e, à medida que se desenvolvem as alterações glomerulares, a filtração glomerular fica progressivamente mais prejudicada, resultando no desenvolvimento de azotemia, e, eventualmente, uremia. Caso exista uma marcada fibrose dos glomérulos, poderá desenvolver-se falha renal acompanhada de oligúria e anúria.<sup>39,100</sup>

Apesar de ser uma complicação pouco comum, é importante monitorizar a proteinúria, função renal e pressão sanguínea, nos animais que desenvolvam microalbuminúria.<sup>39,100</sup>

É, por fim, importante referir que na maioria dos cães diabético pensa-se que a doença renal crónica se desenvolve como uma condição independente.<sup>31</sup>

### Hipertensão sistêmica

Nos cães é comum a DM e a hipertensão coexistirem.<sup>39</sup> De acordo com Struble et al., 1998, a prevalência de hipertensão em cães diabéticos tratados com insulina é de 46%<sup>69</sup>, já Herring et al., 2014 reportam que numa amostra de cães com DM que completaram um período de seguimento de dois anos, a maior prevalência registada de hipertensão sistólica e diastólica foi de 55 e 64%<sup>100</sup>, respetivamente.

O desenvolvimento de hipertensão foi associado à duração da diabetes e ao aumento do rácio albumina/creatinina na urina. A hipertensão sistêmica pode resultar da existência de doença renal subclínica, ou desenvolver-se secundariamente aos efeitos da diabetes na complacência vascular, na função glomerular ou em algum outro mecanismo.<sup>39</sup>

### Complicações dermatológicas

Ocasionalmente já foi reportada a presença de ulcerações e xantomas cutâneos em animais diabéticos pouco estabilizados. Por vezes são também detetadas lesões crostosas nos membros, face e períneo. Estas podem estar associadas à síndrome hepatocutânea, uma complicação rara da diabetes e de algumas afeções hepáticas, sendo que se acredita que estejam relacionadas com o excesso de glucagon. O diagnóstico faz-se por biópsia de pele, e o prognóstico desta complicação é bastante reservado.<sup>65,101</sup>

### Cetoacidose diabética

A cetoacidose diabética é uma complicação da diabetes bastante grave, que pode pôr em risco a vida do animal.<sup>55</sup>

Quando existe uma excessiva produção de corpos cetónicos, como ocorre em situações de diabetes descontrolada, a sua excessiva acumulação, em conjunto com a deficiência em insulina e o aumento da concentração sanguínea de glucose, levam ao desenvolvimento de acidose grave, hiperosmolalidade, diurese osmótica, desidratação e distúrbios eletrolíticos, que por sua vez podem culminar na morte do animal.<sup>102</sup>

Relativamente aos sinais clínicos, a PU, PD, polifagia e perda de peso desenvolvem-se inicialmente, mas podem ser desvalorizados pelo tutor, ou este pode não reparar no seu desenvolvimento.<sup>102</sup> Os sinais sistémicos de doença (como letargia, anorexia e vómito) ocorrem à medida que se desenvolvem a cetonemia e a acidose

metabólica.<sup>102,103</sup> A gravidade destes sinais está diretamente relacionada com a gravidade da acidose metabólica e com a natureza das comorbilidades normalmente presentes.<sup>102</sup>

Os achados ao exame físico mais comuns incluem desidratação, letargia, fraqueza, taquipneia, taquicardia, e, por vezes, um odor intenso a acetona na respiração. Respiração lenta e profunda pode ser observada em animais em acidose metabólica grave. Sinais gastrointestinais como vômito e dor abdominal são comuns, em parte devido à frequente ocorrência concomitante de pancreatite.<sup>102</sup>

Em relação à abordagem diagnóstica da cetoacidose diabética, esta é muito semelhante à realizada na DM não complicada, no entanto, existem alguns aspetos adicionais que é necessário ter em conta.<sup>102</sup> Relativamente à urianálise, ao diagnosticar DM, se também for identificada cetonúria, estabelece-se um diagnóstico de cetose diabética. Se para além de cetonúria for detetada acidose metabólica, estabelece-se um diagnóstico de cetoacidose diabética.<sup>102</sup> As alterações analíticas frequentemente encontradas em canídeos em cetoacidose diabética estão listadas no Quadro 3.

**Quadro 3.** Alterações analíticas comumente encontradas em cães em cetoacidose diabética (Adaptado de Nelson e Couto, 2019<sup>102</sup>)

<ul style="list-style-type: none"><li>• Leucocitose neutrofílica</li><li>• Hiperglicemia</li><li>• Aumento da ALT e da ALP</li><li>• Hiponatremia</li><li>• Hipocloremia</li><li>• Hiperosmolalidade</li><li>• Infecção do trato urinário</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hemoconcentração</li><li>• Hipercolesterolemia e lipemia</li><li>• Azotemia</li><li>• Hipocaliemia</li><li>• Acidose metabólica</li><li>• Glicosúria</li><li>• Cetonúria</li></ul>
---	--

No que toca ao prognóstico, apesar de todas as precauções e terapêutica aplicada, em algumas situações pode não ser possível evitar a morte do animal.<sup>102</sup> É também importante ter em conta que o prognóstico está muito dependente da existência de doenças concomitantes, e que sem a resolução das comorbilidades, o desfecho da doença pode piorar.<sup>104</sup>

As complicações supracitadas estão resumidas no quadro que se segue (Quadro 4)

**Quadro 4.** Complicações da DM em cães <sup>39,49</sup>

Comuns	Pouco comuns
<ul style="list-style-type: none"><li>- Hipoglicemia iatrogénica</li><li>- PU e PD persistentes ou recorrentes</li><li>- Perda de peso</li><li>- Cataratas</li><li>- Uveíte induzida pela lente</li><li>- Infecções recorrentes, principalmente associadas ao sistema urinário</li><li>- Pancreatite crónica</li><li>- Cetose recorrente ou cetoacidose</li><li>- Lipidose hepática</li><li>- Hipertensão sistémica</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Neuropatia periférica</li><li>- Nefropatia diabética<ul style="list-style-type: none"><li>• Proteinúria significativa</li><li>• Glomerulosclerose</li></ul></li><li>- Retinopatia diabética (como microaneurismas e hemorragia retiniana)</li><li>- Queratoconjutivite seca</li><li>- Insuficiência pancreática exócrina</li><li>- Paresia gástrica</li><li>- Hipomotilidade intestinal e diarreia</li><li>- Dermatopatia diabética (por exemplo, dermatite superficial necrolítica)</li></ul>

### 1.5.12. Prognóstico

O prognóstico depende, em parte, do comprometimento do tutor em tratar a doença, da facilidade de regulação da glicemia, da presença e reversibilidade de comorbilidades e da capacidade de evitar complicações crónicas associadas à diabetes.<sup>49</sup>

É importante ter em conta que geralmente os cães têm oito a 12 anos no momento do diagnóstico, e que existe uma taxa de mortalidade relativamente alta durante os primeiros seis meses, devido às doenças concomitantes.<sup>39,49</sup> De acordo com Nelson e Couto, 2019, cães diabéticos que sobrevivam aos primeiros seis meses, podem facilmente manter uma boa qualidade de vida por mais de cinco anos, desde que sejam mantidos os devidos cuidados por parte dos tutores, sejam feitas avaliações periódicas e exista uma boa comunicação tutor-veterinário <sup>39</sup>.



## **2. ACHADOS ECOGRÁFICOS ASSOCIADOS AO DIAGNÓSTICO DE DIABETES *MELLITUS* EM 29 CANÍDEOS**

### **2.1. Introdução e objetivos**

Tal como descrito anteriormente, a DM é um grupo heterogéneo de doenças com múltiplas etiologias. Assim, é importante que a abordagem diagnóstica seja bastante detalhada, passando pela realização de uma anamnese pormenorizada, um exame físico completo e vários exames complementares de diagnóstico, tais como um hemograma e ionograma, análises bioquímicas que incluam a concentração sérica de frutamina, urianálise com cultura de urina, entre outros. A ecografia abdominal, embora não faça forçosamente parte da abordagem diagnóstica inicial e de não existirem alterações ecográficas patognomónicas de DM, pode ser bastante útil, uma vez que tem a capacidade de detetar e/ou fazer suspeitar de alterações que possam estar na origem da diabetes; ser consequência da diabetes; ou estar a dificultar o controlo e estabilização do animal diabético.

O principal objetivo deste estudo retrospectivo é a identificação e caracterização dos sinais ecográficos mais comuns numa amostra de cães diagnosticados com DM.

### **2.2. Materiais e métodos**

#### **2.2.1. Recolha de dados**

Foi realizado um estudo retrospectivo cujos dados recolhidos resultaram do acesso à base de dados informatizada do Anicura Restelo Hospital Veterinário. Assim, foi possível identificar um total de 29 animais da espécie canina, diagnosticados com DM no período entre janeiro de 2015 e fevereiro de 2022, que cumpriam todos os critérios de inclusão estabelecidos.

Neste estudo, foram incluídos animais da espécie canina diagnosticados com DM, em que uma ecografia abdominal tenha sido realizada até seis meses após o diagnóstico. Os critérios utilizados para o diagnóstico desta endocrinopatia foram a presença de hiperglicemia e glicosúria persistentes, no enquadramento de uma história e sinais clínicos característicos da doença (excluindo assim situações pontuais de hiperglicemia

provocadas, por exemplo, por administração de glucocorticoides, progestagénios, agonistas dos recetores alfa2-adrenérgicos, beta bloqueadores, fluidoterapia com dextrose, entre outros). Assim, foram incluídos animais cujo diagnóstico de DM foi realizado por um médico veterinário (MV) do Anicura Restelo Hospital Veterinário, bem como os que foram diagnosticados noutras clínicas ou hospitais veterinários, mas que durante o período em estudo, se apresentaram naquele hospital quer por referência, ou por procura de segunda opinião. No entanto, a ecografia realizada teria de ter sido realizada por um MV do Anicura Restelo Hospital Veterinário, no máximo até seis meses após o diagnóstico da diabetes.

Foram excluídos da amostra todos os animais que nos seis meses anteriores ao diagnóstico de DM tenham realizado corticoterapia, abordagens terapêuticas com progestagénios ou administrações exógenas de hormona do crescimento. Um animal diagnosticado com DM juvenil foi também excluído da amostra, bem como todos os animais cuja ecografia foi realizada enquanto o animal se encontrava em cetoacidose diabética (não havendo outras ecografias no período de seis meses após o diagnóstico da diabetes, em que o animal já se encontrasse estabilizado). Foram também excluídos deste estudo os animais que não possuíam um registo informatizado mínimo.

Cada paciente foi incluído na amostra apenas uma vez, de forma que não se verificasse uma sobrevalorização da idade, sexo, estado reprodutivo e alterações ecográficas, em termos estatísticos.

Os parâmetros incluídos neste estudo foram a caracterização da população (idade, sexo e estado reprodutivo) e a descrição das alterações ecográficas visualizadas aquando da realização de uma ecografia abdominal completa. Relativamente à idade, os animais foram divididos em quatro categorias: um a três, quatro a sete, oito a doze e mais de doze anos. Em relação ao sexo, foram consideradas as categorias fêmea ou macho e o estado reprodutivo (não esterilizada/esterilizada ou não castrado/castrado). Em suma, foi realizada uma análise exaustiva dos registos clínicos, laboratoriais e ecográficos, dos 29 animais envolvidos no estudo.

### **2.2.2. Técnica ecográfica**

No que toca à técnica ecográfica, todas as ecografias foram efetuadas com o modo B, recorrendo-se em alguns casos ao modo M e/ou ao *doppler*.

Para que fossem incluídas todas as alterações ecográficas descritas nos relatórios de cada animal desta amostra, foi realizada uma tabela com várias secções correspondentes aos diferentes órgãos (fígado, vesícula biliar, baço, rins, bexiga, trato gastrointestinal, pâncreas, glândulas adrenais, sistema reprodutor feminino e masculino, peritoneu, linfonodos e grandes vasos), sendo que, para cada secção, foram categorizadas todas as alterações ecográficas referidas. Por fim, para cada animal da amostra foi verificada a presença ou ausência de cada uma das alterações categorizadas. Caso não tenha sido referida qualquer alteração, foi assumido que não existiam alterações ecográficas.

### **2.2.3. Análise estatística**

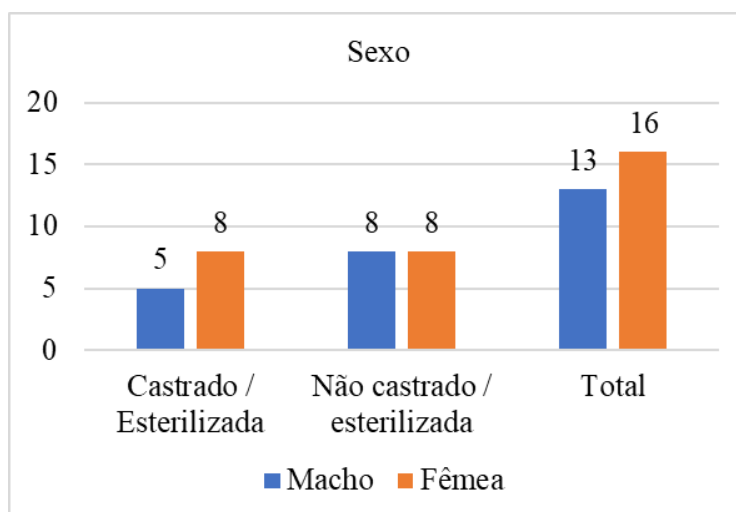
Os dados analisados no presente estudo foram armazenados e organizados numa folha de cálculo da Microsoft Excel® para Microsoft Office 365® (Microsoft, Washington, Estados Unidos da América), e a análise estatística foi realizada através do programa IBM SPSS Statistics 28.0.0.0 (IBM, Nova York, Estados Unidos da América).

Os dados relativos ao sexo, estado reprodutivo e idade, foram analisados por métodos de estatística descritiva. No que diz respeito aos resultados da ecografia abdominal, todas as variáveis categóricas foram também analisadas por métodos de estatística descritiva, apresentando-se a frequência absoluta (FA) e a frequência relativa (em percentagem) de casos na amostra estudada.

## 2.3. Resultados

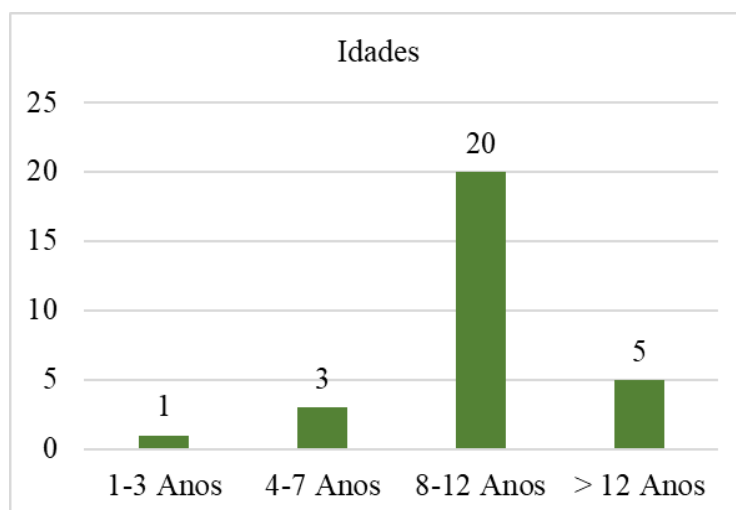
### 2.3.1. Caracterização da amostra populacional em estudo

A amostra populacional utilizada neste estudo era constituída por 29 canídeos diabéticos, dos quais 16 eram fêmeas (55,2%) e 13 eram machos (44,8%). Relativamente ao estado reprodutivo dos mesmos, das 16 fêmeas incluídas neste estudo, oito estavam esterilizadas e oito estavam inteiras, e dos 13 machos, cinco estavam castrados e oito estavam inteiros (Gráfico 1).



**Gráfico 1.** Distribuição absoluta da amostra por sexo e estado reprodutivo

A idade média da amostra, aquando do diagnóstico de DM, foi de  $10,07 \pm 2,56$  anos, havendo uma variação de três a 14 anos de idade, e sendo o intervalo de confiança a 95% de 9.094 - 11.044 anos (Gráfico 2).



**Gráfico 2.** Distribuição absoluta da amostra por intervalo de idades

### 2.3.2. Sinais ecográficos

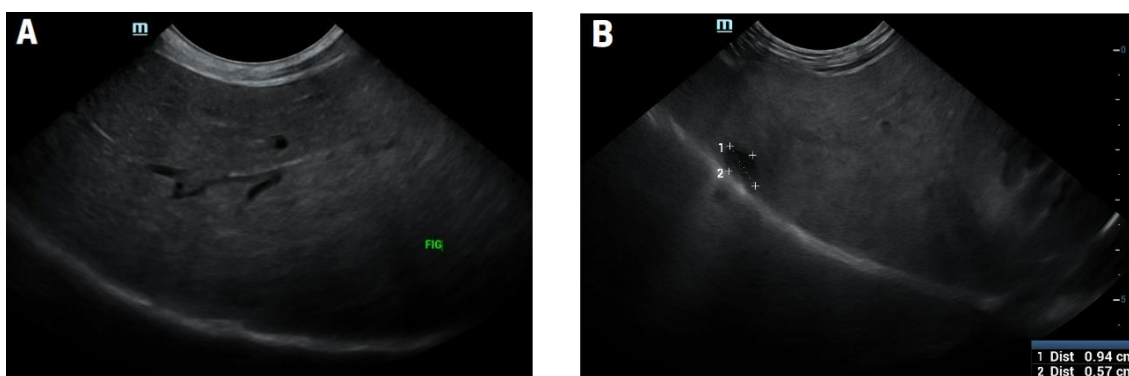
Ao longo do estudo, foram recolhidas da base de dados informatizada do Anicura Restelo Hospital Veterinário as imagens obtidas a partir das ecografias abdominais realizadas aos diferentes animais incluídos na amostra (Figuras 6 a 12).

Relativamente ao fígado, os sinais ecográficos mais frequentemente descritos foram aumento de tamanho (75,9%), parênquima difusamente hiperecogénico (75,9%) e parênquima difusamente heterogéneo em estrutura e/ou ecogenicidade (27,6%) (Tabela 1).

**Tabela 1.** Sinais ecográficos referentes ao fígado

Fígado (n=29)	Única		Múltiplas	
	FA	%	FA	%
Sem alterações	4	13,8	NA	NA
Tamanho aumentado	22	75,9	NA	NA
Bordos redondos	5	17,2	NA	NA
Bordos irregulares	1	3,4	NA	NA
Difusamente heterogéneo em estrutura e/ou ecogenicidade	8	27,6	NA	NA
Difusamente hiperecogénico	22	75,9	NA	NA
Perda de definição das estruturas vasculares	4	13,8	NA	NA
Lesão hipoeecogénica ou anecogénica focal	1	3,4	2	6,9
Lesão hiperecogénica focal	2	6,9	0	0,0
Lesão isoecogénica focal	0	0,0	2	6,9
Lesão nodular	2	6,9	1	3,4
Lesão quística	1	3,4	0	0,0
Outros	2	6,9	NA	NA

(FA- Frequência absoluta; NA- Não se aplica; Nota: A diferenciação entre única e múltiplas tem como objetivo contabilizar alterações que existem mais do que uma vez no mesmo órgão.)



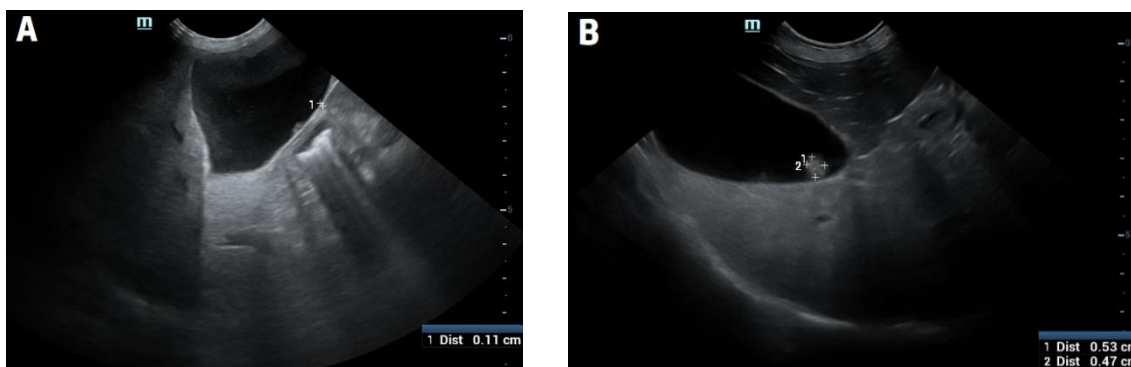
**Figura 6.** A- Fígado aumentado de tamanho, com parênquima difusamente hiperecogénico; B- Fígado aumentado de tamanho, com parênquima difusamente hiperecogénico e com uma lesão quística (originais, cedidas pelo Anicura Restelo Hospital Veterinário)

Quanto à vesícula biliar e ducto biliar comum, os sinais ecográficos mais frequentemente visualizados foram distensão ligeira a moderada (31%) e presença de sedimento ligeiro a moderado (41,4%) (Tabela 2).

**Tabela 2.** Sinais ecográficos referentes à vesícula biliar

Vesícula biliar (n=29)	FA	%
Sem alterações	9	31,0
Ligeira a moderadamente distendida	9	31,0
Marcadamente distendida	3	10,3
Sedimento ligeiro a moderado	12	41,4
Sedimento abundante	3	10,3
Estrutura compatível com cálculo	2	6,9
Mucocele	2	6,9
Parede espessada	1	3,4
Parede irregular	2	6,9
Parede hiperecogénica	2	6,9
Parede hipoecogénica	1	3,4
Parede com estrutura quística	1	3,4
Parede do ducto biliar hiperecogénica	1	3,4

(FA- Frequência absoluta)



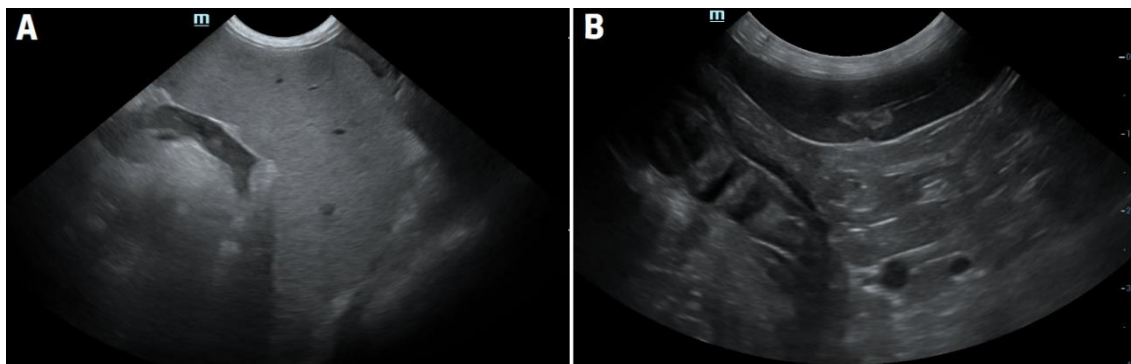
**Figura 7.** A- Vesícula biliar distendida, com sedimento ecogénico sem formação de sombra acústica; B- Vesícula biliar com algum sedimento e presença de uma estrutura referida como sendo um cálculo pelo técnico ecografista (originais, cedidas pelo Anicura Restelo Hospital Veterinário)

Em relação ao baço, as alterações ecográficas foram esporádicas, sendo que o sinal ecográfico mais frequentemente descrito foi o aumento do tamanho do órgão (17,2%) (Tabela 3).

**Tabela 3.** Sinais ecográficos referentes ao baço

Baço (n=29)	Única		Múltiplas	
	FA	%	FA	%
Sem alterações	14	48,3	NA	NA
Tamanho aumentado	5	17,2	NA	NA
Difusamente heterogêneo em estrutura e/ou ecogenicidade	3	10,3	NA	NA
Difusamente hiperecogénico	1	3,4	NA	NA
Lesão hipocogénica focal	0	0,0	2	6,9
Lesão hiperecogénica focal	3	10,3	0	0
Lesão anecogénica focal	0	0,0	1	3,4
Lesão isoecogénica focal	0	0,0	1	3,4
Lesão cavitária / heterogénea	1	3,4	0	0
Lesão nodular	2	6,9	1	3,4
Lesão quística	1	3,4	0	0
Parênquima com pontuações / estriações hiperecogénicas	1	3,4	NA	NA
Estrutura mineralizada	1	3,4	0	0

(FA- Frequência absoluta; NA- Não se aplica; Nota: A diferenciação entre única e múltiplas tem como objetivo contabilizar alterações que existem mais do que uma vez no mesmo órgão.)



**Figura 8.** A- Baço aumentado de tamanho; B- Baço normodimensionado com presença de lesões hiperecogénicas peri-hilares (originais, cedidas pelo Anicura Restelo Hospital Veterinário)

Nos rins, os sinais ecográficos mais frequentemente descritos foram hiperecogenicidade difusa (20,7%) e perda de diferenciação corticomedular (27,6%) (Tabela 4).

**Tabela 4.** Sinais ecográficos referentes aos rins direito e esquerdo

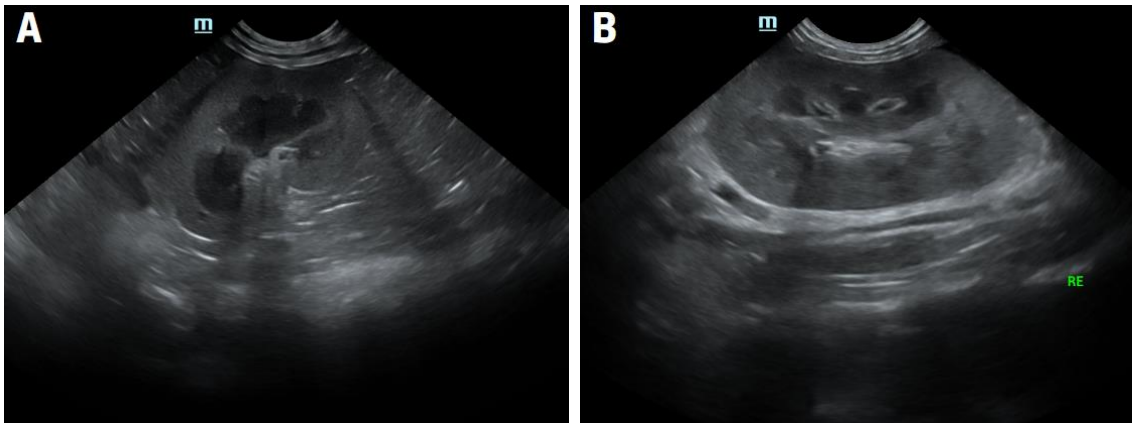
Rim direito (n=29)	Única		Múltiplas	
	FA	%	FA	%
Sem alterações	6	20,7	NA	NA
Tamanho aumentado	1	3,4	NA	NA
Tamanho diminuído	2	6,9	NA	NA
Redondo	1	3,4	NA	NA
Bordos irregulares	1	3,4	NA	NA
Difusamente hiperecogénico	6	20,7	NA	NA
Medular hiperecogénica	1	3,4	NA	NA
Cortical hiperecogénica	4	13,8	NA	NA
Cortical reduzida	2	6,9	NA	NA
Perda de diferenciação corticomedular	8	27,6	NA	NA
Pielectasia	4	13,8	NA	NA
Lesão quística	1	3,4	2	6,9
Sinal medular	2	6,9	NA	NA
Mineralização distrófica diverticular	4	13,8	0	0
Mineralização distrófica cortical	1	3,4	0	0

Rim esquerdo (n=29)	Única		Múltiplas	
	FA	%	FA	%
Sem alterações	7	24,1	NA	NA
Tamanho aumentado	1	3,4	NA	NA
Tamanho diminuído	1	3,4	NA	NA
Redondo	1	3,4	NA	NA
Bordos irregulares	1	3,4	NA	NA
Difusamente hiperecogénico	6	20,7	NA	NA
Medular hiperecogénica	1	3,4	NA	NA
Cortical hiperecogénica	4	13,8	NA	NA
Cortical reduzida	2	6,9	NA	NA
Perda de diferenciação corticomedular	8	27,6	NA	NA
Pielectasia	4	13,8	NA	NA
Lesão quística	1	3,4	2	6,9
Sinal medular	2	6,9	NA	NA
Mineralização distrófica diverticular	3	10,3	0	0
Mineralização distrófica cortical	1	3,4	0	0

(FA- Frequência absoluta; NA- Não se aplica; Nota: A diferenciação entre única e múltiplas tem como objetivo contabilizar alterações que existem mais do que uma vez no mesmo órgão.)





**Figura 9.** A- Rim arredondado, com a cortical reduzida e hiperecogénica; B- Rim difusamente hiperecogénico com perda de diferenciação corticomedular (originais, cedidas pelo Anicura Restelo Hospital Veterinário)

Relativamente à bexiga, o sinal ecográfico mais frequentemente detetado foi distensão ligeira a moderada (37,9%) (Tabela 5).

**Tabela 5.** Sinais ecográficos referentes à bexiga

Bexiga (n=29)	Única(o)		Múltiplas(os)	
	FA	%	FA	%
Sem alterações	12	41,4	NA	NA
Ligeira a moderadamente distendida	11	37,9	NA	NA
Marcadamente distendida	3	10,3	NA	NA
Parede espessada	2	6,9	NA	NA
Parede irregular	3	10,3	NA	NA
Parede hiperecogénica	1	3,4	NA	NA
Sedimento ligeiro a moderado	4	13,8	NA	NA
Sedimento abundante	1	3,4	NA	NA
Estrutura compatível com cálculo	0	0,0	1	3,4
Lesão mural	0	0,0	1	3,4

(FA- Frequência absoluta; NA- Não se aplica; Nota: A diferenciação entre única e múltiplas tem como objetivo contabilizar alterações que existem mais do que uma vez no mesmo órgão.)

No trato gastrointestinal as alterações ecográficas foram esporádicas, não havendo nenhuma que se destacasse (Tabelas 6-8).

**Tabela 6.** Sinais ecográficos referentes ao estômago

<b>Estômago (n=29)</b>	FA	%
Sem alterações	22	72,4
Parede espessada	4	13,8
Aumento do pregueamento	1	3,4
Marcadamente distendido	3	10,3
Hipomotilidade	1	3,4

(FA- Frequência absoluta)

**Tabela 7.** Sinais ecográficos referentes ao duodeno

<b>Duodeno (n=29)</b>	FA	%
Sem alterações	24	82,8
Parede espessada	2	6,9
Distendido	3	10,3
Ponteados hiperecogénicos ( <i>speckles</i> )	3	10,3

(FA- Frequência absoluta)

**Tabela 8.** Sinais ecográficos referentes ao cólon

<b>Cólon (n=29)</b>	FA	%
Sem alterações	26	89,7
Parede ligeira a moderadamente espessada	1	3,4
Distendido	2	6,9

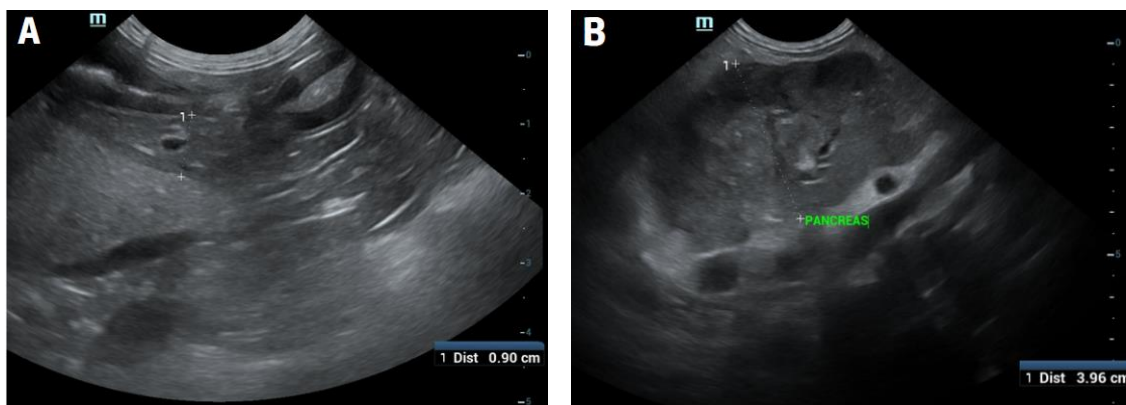
(FA- Frequência absoluta)

Quanto ao pâncreas, os sinais ecográficos mais frequentemente visualizados foram aumento do tamanho do órgão (34,5%) e parênquima difusamente heterogêneo em estrutura e/ou ecogenicidade (24,1%) (Tabela 9).

**Tabela 9.** Sinais ecográficos referentes ao pâncreas

<b>Pâncreas (n=29)</b>	FA	%
Sem alterações	13	44,8
Tamanho aumentado	10	34,5
Bordos irregulares	4	13,8
Difusamente hipoeecogénico	5	17,2
Difusamente hipereecogénico	5	17,2
Difusamente heterogêneo em estrutura e/ou ecogenicidade	7	24,1
Presença de edema	1	3,4
Ducto pancreático distendido	1	3,4
Hipereecogenicidade peripancreática	3	10,3

(FA- Frequência absoluta)



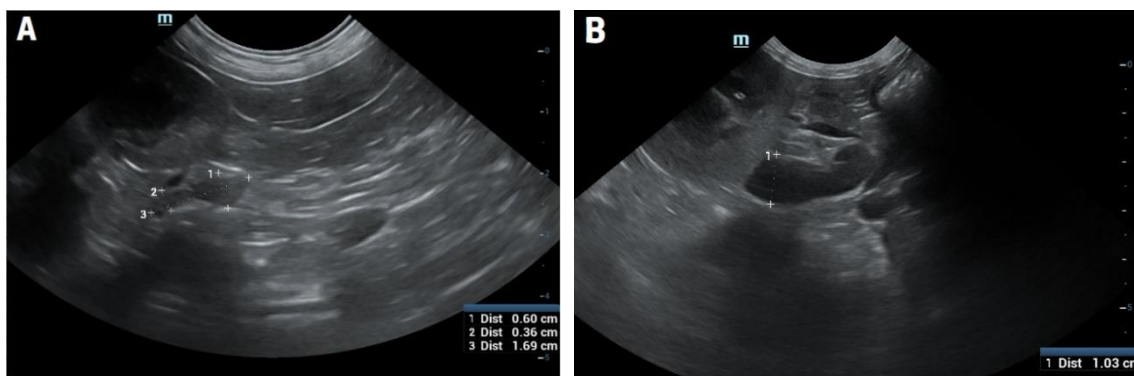
**Figura 10.** A- Ramo direito do pâncreas sem alterações evidentes; B- Ramo direito do pâncreas aumentado de tamanho, redondo, edemaciado e difusamente heterogêneo (originais, cedidas pelo Anicura Restelo Hospital Veterinário)

Relativamente às glândulas adrenais, o sinal ecográfico mais frequentemente referido foi aumento do tamanho das mesmas (44,8%), sendo que esse aumento foi bilateral em 12 dos 14 animais em que foi referido aumento das mesmas (Tabela 10).

**Tabela 10.** Sinais ecográficos referentes às glândulas adrenais direita e esquerda

<b>Glândula adrenal direita (n=29)</b>	FA	%
Sem alterações	15	51,7
Tamanho aumentado	13	44,8
Tamanho diminuído	1	3,4
Bordos irregulares	1	3,4
Difusamente hiperecogénica	1	3,4
Difusamente heterogénea em estrutura e/ou ecogenicidade	1	3,4
<b>Glândula adrenal esquerda (n=29)</b>	FA	%
Sem alterações	15	51,7
Tamanho aumentado	13	44,8
Tamanho diminuído	1	3,4
Bordos irregulares	1	3,4
Difusamente heterogénea em estrutura e/ou ecogenicidade	1	3,4
Lesão hiperecogénica focal	1	3,4
Lesão nodular	1	3,4

(FA- Frequência absoluta)



**Figura 11.** A- Glândula adrenal esquerda sem alterações evidentes; B- Glândula adrenal esquerda aumentada de tamanho (originais, cedidas pelo Anicura Restelo Hospital Veterinário)

Relativamente aos sinais ecográficos ao nível do sistema reprodutor das oito fêmeas não esterilizadas da amostra, o sinal ecográfico mais frequentemente referido foi hiperplasia da parede uterina (37,5%) (Tabelas 11 e 12).

**Tabela 11.** Sinais ecográficos referentes aos ovários

Ovários (n=8)	FA	%
Sem alterações	6	75,0
Poliquísticos	2	25,0

(FA- Frequência absoluta)

**Tabela 12.** Sinais ecográficos referentes ao útero

Útero (n=8)	FA	%
Sem alterações	5	62,5
Parede irregular	2	25,0
Hiperplasia da parede	3	37,5
Parede polipoide	1	12,5
Distensão luminal	1	12,5
Conteúdo líquido hipoecogénico a anecogénico	2	25,0

(FA- Frequência absoluta)



**Figura 12.** Útero com conteúdo anecogénico no seu interior e parede espessada e irregular (originais, cedidas pelo Anicura Restelo Hospital Veterinário)

Quanto aos achados ecográficos ao nível do sistema reprodutor dos canídeos machos da amostra, a alteração mais frequentemente referida foi o aumento prostático (30,8%) (Tabelas 13 e 14).

**Tabela 13.** Sinais ecográficos referentes aos testículos

<b>Testículos (n=8)</b>	FA	%
Sem alterações	7	87,5
Lesão heterogénea focal	1	12,5

(FA- Frequência absoluta)

**Tabela 14.** Sinais ecográficos referentes à próstata

<b>Próstata (n=13)</b>	Única		Múltiplas	
	FA	%	FA	%
Sem alterações	8	61,5	NA	NA
Tamanho aumentado	4	30,8	NA	NA
Difusamente hiperecogénica	2	15,4	NA	NA
Difusamente heterogénea em estrutura e/ou ecogenicidade	2	15,4	NA	NA
Lesão quística	0	0,0	3	23,1
Atrofia	1	7,7	NA	NA

(FA- Frequência absoluta; NA- Não se aplica; Nota: A diferenciação entre única e múltiplas tem como objetivo contabilizar alterações que existem mais do que uma vez no mesmo órgão.)

Em relação ao peritoneu e aos linfonodos, todas as alterações descritas foram esporádicas (Tabelas 15 e 16).

**Tabela 15.** Sinais ecográficos referentes ao peritoneu

<b>Peritoneu (n=29)</b>	FA	%
Sem alterações	26	89,7
Lesão hiperecogénica focal	1	3,4
Hiperecogenicidade difusa	2	6,9

(FA- Frequência absoluta)

**Tabela 16.** Sinais ecográficos referentes aos linfonodos

<b>Linfonodos (n=29)</b>	FA	%
Sem alterações	28	96,6
Tamanho aumentado	1	3,4

(FA- Frequência absoluta)

Por fim, relativamente aos grandes vasos, não foram descritos quaisquer sinais ecográficos (Tabela 17).

**Tabela 17.** Sinais ecográficos referentes aos vasos sanguíneos

<b>Grandes vasos (n=29)</b>	FA	%
Sem alterações	29	100

(FA- Frequência absoluta)

## **2.4. Discussão de resultados**

### **2.4.1. Caracterização da amostra populacional em estudo**

#### **2.4.1.1. Sexo e estado reprodutivo**

Dos 29 animais que fizeram parte da amostra deste estudo, 16 eram fêmeas (55,2%) e 13 eram machos (44,8%). Relativamente ao estado reprodutivo dos mesmos, das 16 fêmeas incluídas neste estudo, oito estavam esterilizadas e oito estavam inteiras, e dos 13 machos, cinco estavam castrados e oito estavam inteiros.

Embora o número de fêmeas seja superior ao número de machos, o número de fêmeas inteiras e de machos inteiros é o mesmo, não se verificando o que foi referido por Mattin et al., 2014, Heeley et al., 2020 e Yoon et al., 2020 (que reportam um maior risco de diabetes em fêmeas inteiras, quando comparado com machos inteiros).<sup>29,51,52</sup> Segundo Mattin et al., 2014 e Yoon et al., 2020, existe também um maior risco de diabetes em machos castrados, quando comparados com machos inteiros e fêmeas esterilizadas<sup>29,52</sup>, no entanto, esta informação não vai ao encontro dos resultados obtidos neste estudo, uma vez que o número de machos castrados é inferior ao número de machos inteiros e de fêmeas esterilizadas.

Relativamente à proporção entre fêmeas e machos, segundo Heeley et al., 2020 e Yoon et al., 2020, não existe evidência de maior predisposição em fêmeas<sup>51,52</sup>, no entanto, neste estudo, o número de fêmeas é ligeiramente superior ao número de machos.

É importante referir que não foram incluídos na amostra deste estudo animais diagnosticados com DM subclínica ou diabetes juvenil, sendo importante ter estes fatores em conta ao fazer a interpretação dos resultados obtidos.

#### **2.4.1.2. Idade ao diagnóstico**

A idade média dos canídeos diabéticos foi de  $10,07 \pm 2,56$ , estando a maioria na faixa etária dos 8 aos 12 anos (n=20) no momento do diagnóstico.

Relativamente à faixa etária em que foram diagnosticados mais casos de diabetes, os resultados obtidos aproximam-se dos valores referidos por Guptill et al., 2003, Davison et al., 2005, Fall et al., 2007 e Nelson e Couto, 2019, uma vez que a faixa etária da maioria dos animais deste estudo está incluída nos intervalos de valores referidos por cada um destes autores.<sup>10,39,53,54</sup> É ainda importante referir que existem outros animais deste estudo

que se encontram fora da faixa etária predominante, mas ainda assim com idades incluídas nos intervalos definidos por os autores referidos. Em relação à média de idades em que foi diagnosticada diabetes, os resultados obtidos aproximam-se principalmente dos valores citados por Mattin et al., 2014 (9,9 anos).<sup>29</sup>

No presente estudo obteve-se um intervalo de idades ao diagnóstico entre os três e os 14 anos de idade, sendo possível verificar a variabilidade de idades associada a esta doença. Mais uma vez, é importante referir que não foram incluídos na amostra deste estudo animais diagnosticados com DM subclínica ou diabetes juvenil, sendo importante ter estes fatores em conta ao fazer a interpretação dos resultados obtidos.

## **2.4.2. Sinais ecográficos**

### **2.4.2.1. Fígado**

Relativamente aos sinais ecográficos visualizados no fígado, hepatomegalia difusa, parênquima difusamente hiperecogénico e parênquima difusamente heterogéneo em estrutura e/ou ecogenicidade foram as alterações descritas com maior frequência.

O aumento difuso da ecogenicidade do parênquima pode estar associado a hepatopatia por esteroides, lipidose hepática, outras hepatopatias vacuolares, hepatite crónica, fibrose, cirrose e neoplasia.<sup>76</sup> Este aumento da ecogenicidade provoca uma diminuição da proeminência das paredes dos vasos portais (um outro sinal ecográfico descrito em quatro animais que apresentaram o parênquima hepático hiperecogénico), e, por vezes, pode existir uma atenuação distal que resulta numa incompleta visualização dos aspetos mais profundos do parênquima hepático.<sup>73</sup>

Tendo em conta que se trata de animais diagnosticados com DM, o desenvolvimento de lipidose hepática (um tipo de hepatopatia vacuolar) é bastante provável.<sup>76</sup> A hepatopatia vacuolar está normalmente associada a outras doenças primárias no cão<sup>105</sup>, e, ecograficamente, pode estar acompanhada de hepatomegalia (visualizada em 19 dos 22 animais que apresentaram um aumento difuso da ecogenicidade do parênquima hepático).<sup>74</sup> Adicionalmente, o parênquima hepático pode ainda apresentar uma aparência heterogénea, ou conter estruturas nodulares hiper ou hipoeecogénicas, possivelmente devido à concomitante hiperplasia nodular ou presença de nódulos regenerativos.<sup>76</sup>

Em animais que concomitantemente foram diagnosticados com HAC, o aumento da ecogenicidade do parênquima pode também dever-se ao desenvolvimento de hepatopatia por esteroides.<sup>76</sup> Na amostra deste estudo, quatro dos 22 animais que apresentaram um aumento difuso da ecogenicidade do parênquima hepático foram diagnosticados com HAC. É importante referir que nos cães a hepatopatia vacuolar é a afeção que mais comumente provoca esta hiperecogenicidade hepática encontrada em situações de HAC ou outra endocrinopatia.<sup>73</sup>

Existe um animal neste estudo que apresentou o fígado de dimensões normais, irregular e com o parênquima hiperecogénico, podendo neste caso suspeitar-se de hepatite crónica (tendencialmente associada a fibrose) ou de cirrose. Estas afeções, embora possam provocar uma aparência hiperecogénica do parênquima hepático, estão habitualmente associadas a um fígado de tamanho normal a diminuído e irregular, assim, tendo em conta os dados deste estudo, o seu desenvolvimento torna-se pouco provável na restante amostra.<sup>73,76</sup>

Nos animais da amostra não foi diagnosticada nenhuma neoplasia hepática infiltrativa, no entanto, não se pode excluir essa possibilidade nos animais que apresentaram hiperecogenicidade do parênquima hepático (principalmente naqueles que concomitantemente apresentaram hepatomegalia). Apesar de vários processos neoplásicos primários ou secundários poderem afetar o fígado do cão, o envolvimento hepático de forma difusa (provocando hiperecogenicidade difusa do parênquima hepático) é pouco comum, sendo na maioria das vezes provocado por infiltração difusa de tumores das células redondas (como o linfoma e o mastocitoma).<sup>76</sup> É ainda importante referir que é esperada a existência de hepatomegalia na maioria dos tipos de neoplasias difusas.<sup>76</sup>

Oito animais apresentaram um parênquima hepático heterogéneo acompanhado de outros sinais ecográficos como: i) hepatomegalia; ii) hiperecogenicidade difusa; iii) lesões ipoecogénicas, hiperecogénicas, anecogénicas e isoecogénicas; iv) entre outros. Uma aparência difusamente heterogénea em estrutura e/ou ecogenicidade do parênquima hepático é normalmente caracterizada por um parênquima hepático hiperecogénico com nódulos ipoecogénicos pouco definidos (podendo também existir nódulos hiperecogénico, ou ambos).<sup>73</sup> Este tipo de aparência está associada a: i) neoplasias e metástases; ii) hepatopatia vacuolar, principalmente a hepatopatia por esteroides quando



associada a hiperplasia benigna ou outra combinação de processos; iii) hepatite, quando na presença de inflamação crônica ativa; iv) fibrose/cirrose; v) hiperplasia nodular; vi) hematopoiese extramedular; vii) amiloidose (embora pouco comum); viii) entre outros.<sup>73,76</sup> Apenas um dos oito animais da amostra foi submetido a uma citologia aspirativa que revelou um diagnóstico de hiperplasia hepática com processo inflamatório concomitante.

Aquando consideração das causas de heterogeneidade do parênquima hepático, é ainda importante considerar a síndrome hepatocutânea (dermatite necrolítica superficial). Na presença desta afeção, o fígado pode ficar aumentado de tamanho e tornar-se altamente hiperecogénico com regiões hipoeecogénicas, produzindo um padrão de “favo de mel” ou “queijo suíço”.<sup>73,106,107</sup> A síndrome hepatocutânea é uma complicação crônica rara da diabetes, e, portanto, é importante ter esta síndrome em conta. Todavia, em nenhum animal deste estudo foi referido um parênquima hepático com o padrão associado a esta afeção, não sendo também detetados outros sinais clínicos compatíveis com a mesma.

Relativamente à hepatomegalia, esta pode ser acompanhada de bordos redondos (tal como foi referido em cinco dos 22 animais com hepatomegalia), sendo que as etiologias da mesma podem passar por: hepatopatia por esteroides, lipidose hepática, hepatite ou colangiohepatite, congestão passiva, neoplasia das células redondas (como o linfoma e o mastocitoma), carcinoma hepatocelular, metástases e amiloidose.<sup>76</sup> Mais uma vez, tendo em conta que a amostra deste estudo se trata de canídeos diagnosticados com DM, a hepatomegalia tantas vezes identificada tem uma maior probabilidade de se dever à lipidose hepática associada a esta endocrinopatia. No entanto, nos animais concomitantemente diagnosticados com HAC a hepatomegalia também poderá ter tido origem na hepatopatia por esteroides.

Em alguns animais deste estudo foram também referidas lesões focais isoecogénicas, anecogénicas, hipoeecogénicas ou hiperecogénicas, nodulares e quísticas.

A maioria das lesões nodulares e das lesões focais isoecogénicas, hipoeecogénicas e hiperecogénicas referidas encontraram-se em animais com sinais ecográficos compatíveis com hepatopatia vacuolar. Tendo em conta que, tal como referido anteriormente, a hiperplasia nodular benigna pode acompanhar a hepatopatia vacuolar<sup>76</sup>, a possibilidade de estas lesões estarem associadas a hiperplasia nodular benigna é bastante

elevada (porém, nos dois animais em que foram referidas lesões hiperecogénicas suspeitou-se de mielolipomas). A hiperplasia nodular benigna é bastante comum em cães de meia-idade a idosos e é responsável por muitas lesões hepáticas focais identificadas com ultrassonografia.<sup>76</sup> Estes nódulos podem apresentar-se isoecogénicos, hipoeecogénicos, moderadamente hiperecogénico, com ecogenicidade mista, cavitários e do tipo “lesão em alvo”.<sup>73,76,108,109</sup>

As lesões hepáticas visualizadas nos animais da amostra deste estudo também se podem dever a neoplasias, uma vez que as características teciduais variáveis dos processos neoplásicos primários e metastáticos, incluindo a densidade tecidual, padrão vascular, necrose, liquefação e calcificação causam variadas aparências ecográficas.<sup>109,110</sup> As neoplasias podem ser: i) benignas, como o adenoma hepático; ii) neoplasias hepáticas primárias, como carcinoma hepatocelular, hemangiosarcoma, fibrossarcoma e leiomiosarcoma; iii) neoplasias disseminadas, como sarcoma histiocítico, mastocitoma e linfoma; e iv) metástases habitualmente com origem em sarcomas esplénicos, carcinomas de vários órgãos ou linfomas.<sup>73,76,111</sup> Lesões “em alvo”<sup>73,76</sup>, são normalmente preditivas de neoplasias primárias ou metastáticas, no entanto, processos benignos como hiperplasia nodular, podem também provocar este padrão.<sup>73,108,109,112,113</sup> Outras características que suportam malignidade incluem tamanho da lesão (>3 cm) e presença de efusão peritoneal.<sup>112,114,115</sup> É importante referir que a realização de ecografia com contraste é bastante útil para aceder à vascularização das neoplasias, ajudando assim a classificar as lesões hepáticas em benignas e malignas.<sup>116,117</sup>

Relativamente às lesões anecogénicas e hipoeecogénicas referidas, não se deve excluir a possibilidade de serem causadas por quistos hepáticos e biliares, por abscessos hepáticos, ou por hematomas. No entanto, são causas pouco prováveis, uma vez que nas lesões visualizadas não foram referidas outras características consistentes com quistos e abscessos, e, por outro lado, as hemorragias e hematomas hepáticos são raros, estando normalmente associadas a neoplasias e trauma.<sup>73,76,112,118</sup>

No que toca às lesões hiperecogénicas referidas, suspeitou-se que as mesmas se devessem a mielolipomas. Porém, é importante não excluir causas como granulomas ou piogranulomas, abscessos e mineralizações. É pouco provável que estas lesões se devam a granulomas e piogranulomas hepáticos, uma vez que, embora estes se costumem apresentar hiperecogénicos, estão normalmente associados a infeções fúngicas.<sup>76</sup> Por

outro lado, as mineralizações hepáticas apresentam uma imagem ecográfica extremamente hiperecogénica com produção de sombra acústica.<sup>76</sup>, não sendo um sinal ecográfico referido nas lesões hiperecogénicas da amostra. Por fim, os abscessos também não parecem ser uma causa provável, uma vez que as lesões apresentadas não apresentam outras características sugestivas dos mesmos. É importante referir que foi sugerido que a DM é uma condição que predispõem ao desenvolvimento de abscessos hepáticos<sup>75</sup>, porém estes não parecem existir na amostra deste estudo.

No animal em que foi referida a presença de uma lesão quística, deve suspeitar-se de um quisto hepático ou biliar. Estes são lesões cavitárias que normalmente aparecem como estruturas anecogénicas com reforço posterior, bem circunscritos, com paredes finas e bem definidas, regulares ou irregulares.<sup>73,76</sup> A avaliação dos rins é importante, uma vez que a doença poliquística renal pode estar associada a estesquistos hepáticos.<sup>119,120,121</sup> É de referir que o único animal da amostra deste estudo em que foi detetada uma lesão quística, apresentou também uma lesão quística na porção cortical do rim esquerdo.

Por fim, existem dois animais na amostra deste estudo que apresentaram estruturas difíceis de definir. Num desses animais o aspeto dessa estrutura (“lesão irregular, muito vascularizada, com vasos de grandes dimensões na periferia, e com presença de outros vasos de pequeno calibre, tortuosos e com fluxos turbulentos”) levou o técnico ecografista a suspeitar de uma neoplasia ou de um *shunt*. Foi realizada uma citologia aspirativa que apenas revelou hiperplasia hepática com processo inflamatório concomitante (sendo sugerida a repetição da citologia ou exame histopatológico para diagnóstico definitivo). O outro animal apresentou também uma estrutura no fígado com características compatíveis com *shunt* (“lesão vascular "em novelo", com cerca de 1,5 cm de comprimento, relacionada com vaso hepático”).

#### **2.4.2.2. Vesícula Biliar**

Relativamente aos sinais ecográficos na vesícula biliar, os mais referidos foram distensão da mesma e presença de sedimento.

Em relação à presença de sedimento, a lama biliar consiste numa acumulação de material ecogénico (conglomerados de bilirrubinato de cálcio e colesterol), móvel ou imóvel, no lúmen da vesícula.<sup>73,74,122,123</sup> A quantidade de sedimento ou bÍlis ecogénica dentro da vesícula biliar é variável, sendo observada em animais aparentemente saudáveis

que não estão em jejum, ou naqueles em que existe estase biliar provocada por jejum ou doença (é importante mencionar que a lama biliar pode ocorrer em associação com doença hepatobiliar).<sup>73</sup>

É fundamental referir que a presença de bÍlis anormal (incluindo lama biliar e mucocelo), é comumente associada a hepatopatia vacuolar em cães.<sup>73</sup> Tendo em conta que, tal como referido anteriormente, a hepatopatia vacuolar pode estar associada a diabetes, é de esperar que os animais desta amostra também possam desenvolver lama biliar e mucocelo. Na amostra deste estudo, 14 dos 16 animais com lama biliar ou mucocelo apresentaram sinais ecogrÁficos compatÍveis com hepatopatia vacuolar.

Relativamente à distensão da vesÍcula biliar, este indÍcio ecogrÁfico pode não ter qualquer significado clÍnico. Um animal que esteja em jejum, uma vez que não teve de secretar a bÍlis produzida, pode apresentar uma vesÍcula biliar distendida, significando apenas que esta se encontra cheia de bÍlis.<sup>76</sup> Uma outra causa para a vesÍcula biliar se apresentar distendida é a presença de obstrução biliar (que vai impedir a descarga da bÍlis no duodeno), no entanto, este não é um diagnÓstico provÁvel, uma vez que em nenhum animal da amostra sãO descritos outros indÍcios caracterÍsticos de obstrução (por exemplo: i) distensão do ducto biliar comum e ductos intra e extra-hepÁticos, no caso de obstrução do ducto biliar comum; e ii) distensão e tortuosidade do ducto cÍstico e do ducto biliar comum, no caso de obstrução extra-hepÁtica<sup>76</sup>).

Uma outra razão para a distensão da vesÍcula biliar é a existêncIa de lamas biliares.<sup>73</sup> Um estudo revelou que cães com lama biliar (mÓvel, imÓvel e mucocelo) apresentam uma reduçãO na fraçãO de ejeçãO da vesÍcula biliar e um aumento do volume da mesma, em comparaçãO com cães saudÁveis sem lama biliar.<sup>124</sup> É importante referir que, dos 12 animais onde é descrita distensão da vesÍcula biliar (tanto ligeira a moderada, como marcada), oito apresentaram também sedimento em quantidade ligeira a moderada ou abundante (sendo que nenhum desses revelou uma imagem ecogrÁfica compatÍvel com mucocelo).

Em dois animais da amostra foi descrita a presença de mucocelo. Ambos apresentaram sinais ecogrÁficos consistentes com hepatopatia vacuolar, e um deles foi diagnosticado com HAC. O mucocelo é uma causa importante de obstrução biliar<sup>125,126</sup>, e a maioria dos cães afetados apresenta simultânea evidêncIa clÍnica de doença hepatobiliar (no entanto, pode também ser um achado incidental).<sup>76</sup> A etiologia do

mucocele em cães é desconhecida, no entanto, vários mecanismos poderão estar envolvidos.<sup>73</sup> Segundo Mesich et al., 2009, a probabilidade de um mucocele biliar se desenvolver em cães com HAC é 29 vezes superior, em comparação com cães sem HAC.<sup>127</sup> Alguns estudos sugerem que os mucoceles estão associadas a colecistite<sup>125,128</sup>, enquanto outros relatam evidências mínimas de uma etiologia bacteriana ou inflamatória, ou necrose da parede da vesícula biliar, como alteração primária<sup>129,130</sup>. É também importante mencionar que, tal como já foi descrito acima, o mucocele é comumente associado a hepatopatia vacuolar.<sup>73</sup>

Um animal da amostra apresentou espessamento da parede da vesícula biliar. O espessamento da parede da vesícula biliar é uma anomalia não específica causada por doença primária da vesícula biliar, como, por exemplo, colecistite ou colangiohepatite<sup>73</sup>; ou por doença sistêmica que secundariamente afeta a mesma, como, por exemplo, hepatite, insuficiência cardíaca congestiva direita, hipertensão portal e pancreatite.<sup>73,76,122,131</sup> No caso em questão, o animal revelou também outros sinais ecográficos compatíveis com inflamação (colecistite/colangite/colangiohepatite), como vesícula distendida, com sedimento e parede hipocogénica e irregular, e hepatomegalia com parênquima hiperecogénico<sup>73,132,133</sup>. Este animal revelou ainda sinais ecográficos sugestivos de pancreatite.

Existem dois animais que apresentaram a parede da vesícula biliar hiperecogénica, sendo que em ambos é referido que a vesícula se apresentou também distendida e com quantidade moderada de sedimento, e o fígado se encontrou aumentado e hiperecogénico, podendo estes sinais ecográficos ser sugestivos de inflamação (colecistite/colangite/colangiohepatite).<sup>73,76,132,133</sup> A parede da vesícula biliar hiperecogénica pode ainda estar associada a mineralização distrófica secundária à inflamação.<sup>76</sup>

Apesar de comumente descrito na diabetes, neste estudo não foram descritas observações consistentes com a caracterização ecográfica de colecistite enfisematosa, em que se verifica espessamento e aumento da ecogenicidade da parede ou do lúmen, acompanhada de sombra “suja” e reverberação secundários à formação de gás intraluminal ou intramural.<sup>73</sup>

Foi também referido em dois animais do estudo a presença de estruturas compatíveis com cálculos no interior da vesícula. Estes caracterizam-se por estruturas hiperecogénicas bem definidas, dependentes da gravidade, com produção de sombra acústica.<sup>74,76</sup> A colelitíase em cães é pouco comum, pelo que o seu diagnóstico costuma ser incidental. Num estudo retrospectivo com 38 animais com colelitíase, realizado por Allan et al., 2021, apenas foram detetados dois animais com diabetes *mellitus*.<sup>134</sup> Noutro estudo realizado por Ward et al., 2020, nenhum dos 68 animais admitidos com colelitíase tinha DM concomitante.<sup>135</sup> Assim, convém referir que existem outras condições que podem provocar sombra acústica, entre elas fibrose, calcificação distrófica, presença de corpo estranho, e gás, que devem ser investigadas.<sup>73</sup>

Relativamente à estrutura quística detetada na parede da vesícula de um animal da amostra, esta pode tratar-se de um adenoma ou adenocarcinoma da vesícula biliar.<sup>136,137</sup> Estes apresentam tipicamente uma aparência quística<sup>137</sup> e podem encontrar-se na parede da vesícula.<sup>76,138</sup>

Por fim, quanto à observação num animal da amostra de uma parede hiperecogénica do ducto biliar, esta pode ser sugestiva de inflamação ou de uma fase avançada de obstrução biliar<sup>76</sup>, no entanto, mais uma vez, não foram descritos outros sinais característicos de obstrução, e, portanto, este diagnóstico é pouco provável.

### **2.4.2.3. Baço**

Relativamente aos sinais ecográficos visualizados no baço, os mais frequentes foram esplenomegalia, parênquima difusamente heterogéneo em estrutura e/ou ecogenicidade, lesões nodulares e lesões hiperecogénicas focais (descritas pelo MV como mielolipomas).

Dos cinco animais em que foi descrita esplenomegalia, três apresentaram outras alterações no parênquima (sendo que um deles apresentou hiperecogenicidade difusa) e os restantes dois não revelaram outras alterações no parênquima.

Quanto à esplenomegalia sem alterações na ecogenicidade do parênquima, esta pode ser secundária a hematopoiese extramedular, doença infecciosa sistémica ou que envolva diretamente o baço (esplenite), torção esplénica, congestão passiva, hiperplasia linfoide benigna, infiltração neoplásica maligna (sendo as mais comuns o linfoma e o mastocitoma), entre outras.<sup>73,76,139,140,141</sup> Uma vez que a hematopoiese extramedular é uma

das condições mais frequentemente visualizadas no baço<sup>73</sup>, esta afeção torna-se uma das causas mais prováveis para a esplenomegalia visualizada, no entanto, a hiperplasia linfoide benigna é também uma causa bastante provável. Por outro lado, as restantes etiologias referidas são pouco prováveis, quer por não existirem sinais clínicos concordantes, quer pela ausência de outras alterações imagiológicas expectáveis.

No animal da amostra que apresentou esplenomegalia e hiperecogenicidade difusa do parênquima, foram também referidas múltiplas lesões anecogénicas septadas, sendo difícil definir a etiologia deste conjunto de indícios ecográficos. Quando a esplenomegalia é acompanhada de aumento da ecogenicidade, esta pode estar associada a congestão crónica, processos inflamatórios crónicos, doenças crónicas mieloproliferativas ou infiltração neoplásica maligna (sendo as mais comuns o linfoma e o mastocitoma).<sup>73</sup>

Relativamente aos três animais onde foi visualizado um parênquima heterogéneo, poderia suspeitar-se de neoplasias como linfoma e sarcoma histiocítico, ou de processos benignos como hematopoeise extramedular, uma vez que estas afeções podem apresentar um padrão de “favo de mel” ou “queijo suíço”.<sup>76</sup> No entanto, para além de em nenhum destes animais ter sido referido este padrão característico, também não foi visualizada esplenomegalia (comumente presente em situações de neoplasia e hematopoeise extramedular). Por outro lado, poderia suspeitar-se de hiperplasia linfoide benigna, todavia, não tendo sido referido aumento do tamanho do órgão, esta etiologia torna-se também pouco provável.

Em três animais foram referidas lesões nodulares, sendo que em dois desses foi referido que essas mesmas lesões eram hipocogénicas (existindo num deles uma única lesão e no outro múltiplas). A presença de lesões nodulares com ecogenicidades e tamanhos variados são sinais ecográficos não específicos comuns<sup>76</sup>. Estas lesões podem ser causadas por hiperplasia nodular, nódulos fibrohistiocíticos, hematopoeise extramedular, hematoma, infeção e neoplasia primária ou metastática.<sup>73,76,141,142,143,144,145</sup>

A hiperplasia nodular e a hematopoeise extramedular são, provavelmente, as condições mais frequentemente visualizadas no baço<sup>73</sup>, sendo por isso muito importante incluí-las nas causas para as lesões nodulares encontradas na amostra deste estudo. A hiperplasia nodular normalmente caracteriza-se por nódulos hipocogénicos a isoecogénicos dificilmente visualizados.<sup>73</sup> Por outro lado, a hematopoeise extramedular costuma apresentar nódulos hiperecogénicos e hipocogénicos.<sup>74</sup>

Relativamente às lesões neoplásicas focais ou multifocais nos cães, o hemangiosarcoma e o linfoma são as neoplasias mais frequentemente encontradas, no entanto, neoplasias como sarcoma histiocítico, leiomiossarcoma e osteossarcoma também já foram reportados.<sup>73,146,147,148,149,150,151</sup> As lesões neoplásicas são normalmente pouco definidas, com uma aparência anecogénica, hipocogénica, de “lesão em alvo”, ou complexa (sendo, portanto, semelhantes às lesões neoplásicas do fígado).<sup>73</sup> O desenvolvimento de esplenomegália também costuma estar presente<sup>73</sup>, bem como vasos sanguíneos tortuosos visualizados através do *doppler* colorido.<sup>152</sup> Nos três animais onde foram reportadas lesões nodulares, apenas um apresentou esplenomegalia e nenhum apresentou alterações na vascularização, tornando por isso o diagnóstico de neoplasia menos provável.

As lesões hiperecogénicas descritas pelo MV como miolipomas, são lesões benignas, marcadamente hiperecogénicas, bem delimitadas, regulares, com ou sem sombra acústica distal, e são muito comuns em cães de meia-idade e idosos (sendo normalmente um achado incidental).<sup>153</sup>

As lesões hipocogénicas e anecogénicas, bem como a lesão quística e a lesão descrita como cavitária/ heterogénea, descritas em variados animais, para além de poderem corresponder a qualquer tipo de lesão nodular já descritas acima, podem também corresponder a quistos ou abscessos esplénicos (principalmente a lesão quística e a lesão descrita como cavitária/ heterogénea).<sup>76</sup> Estes apresentam-se como cavidades preenchidas com líquido com ecogenicidade variável, sendo as suas características semelhantes aos quistos e abscessos hepáticos.<sup>76</sup>

Foi também descrito num animal da amostra a evidência de estruturas mineralizadas no baço. Este achado é caracterizado por uma área extremamente hiperecogénica, com sombra acústica distal demarcada.<sup>76</sup> Estas mineralizações podem corresponder a mineralização distrófica ou a uma neoplasia mineralizada (como osteossarcoma extra-esquelético)<sup>76</sup>, sendo que no animal em questão é mais provável que se trate de mineralização distrófica.

Por último, um dos animais da amostra apresentou pontuações/estriações ecogénicas no parênquima. Esta aparência está tipicamente associada a HAC, DM ou utilização crónica de corticosteroides.<sup>76</sup> Tendo em conta que o animal em questão, para



além de diabético, foi também diagnosticado com HAC, este indício ecográfico pode ser considerado expectável.

#### **2.4.2.4. Rins**

Relativamente aos sinais ecográficos associados aos rins, os mais vezes descritos foram hiperecogenicidade difusa, perda de diferenciação corticomedular, pielectasia e presença de estruturas mineralizadas.

Assim, onze animais apresentaram aumento da ecogenicidade cortical e/ou medular, sendo este um dos sinais ecográficos mais comuns em cães com insuficiência renal.<sup>76</sup> Em situações em que a cortical e a medular estão ambas hiperecogénicas (por exemplo, displasia renal, nefropatia juvenil, doença inflamatória crónica e doença renal em estadio final<sup>73,76,154,155</sup>), pode haver uma diminuição da diferenciação corticomedular<sup>154,156</sup> (referida em quatro dos seis animais onde foi reportada hiperecogenicidade difusa). Por outro lado, quando a cortical é demarcadamente mais hiperecogénica (entre outras, em situações de nefrite intersticial ou glomerular, pielonefrite e doença renal em estadio final<sup>73,76,154,157,158,159</sup>), existe uma maior diferenciação corticomedular (no entanto, esta maior diferenciação não é verificada nos quatro animais com hiperecogenicidade cortical).<sup>76</sup> Relativamente ao animal que revelou a medular mais hiperecogénica, o desenvolvimento deste achado é comum em situações de leptospirose, porém o animal em questão não apresentava qualquer sinal clínico associado a esta afeção.<sup>160,161</sup>

Quanto aos dois animais que apresentaram sinal medular (banda hiperecogénica paralela ao bordo corticomedular), estes não revelaram qualquer outra alteração ao nível dos rins. O desenvolvimento de sinal medular pode estar associado a afeções como leptospirose, necrose tubular aguda e nefrite intersticial cónica, podendo também detetar-se em animais saudáveis.<sup>73,76,161,162,163</sup>

Na amostra deste estudo foi difícil estabelecer as etiologias mais e menos prováveis para o aumento da ecogenicidade medular e/ou cortical nos animais da amostra, uma vez que estes animais não apresentaram outras alterações associadas a cada uma das etiologias referidas. Por exemplo, a maioria dessas etiologias podem estar acompanhadas de alterações nas dimensões dos rins: i) aumentados no caso de afeções como pielonefrite infecciosa, nefrite intersticial ou necrose tubular aguda<sup>76</sup>; e ii) diminuídos e irregulares

no caso de displasia renal, nefrite intersticial crónica e doença renal em estadio final<sup>73,76,164,165</sup>), no entanto nenhum dos animais com hiperecogenicidade cortical e/ou medular apresentaram alterações na dimensão dos rins.

É importante referir que, devido à sua prevalência relativamente alta em cães, a hiperecogenicidade renal e o sinal medular não devem ser considerados indicadores precisos de doença renal <sup>76</sup>. Todavia, permanece a possibilidade de que esses achados possam representar sinais sentinela de doença renal precoce ou lesão renal prévia.<sup>162,165</sup>

Quanto à pielectasia referida em quatro animais, esta pode ser visualizada em animais saudáveis ou estar associada a outras etiologias, entre elas pielonefrite, nefropatia crónica e diurese aumentada (como é o caso, entre outras causas, de animais diabéticos com consequente diurese osmótica).<sup>166</sup>

Nos três dos quatro animais que apresentaram pielectasia, foi também referida hiperecogenicidade renal (sendo que dois destes revelaram adicionalmente perda de diferenciação corticomedular), tornando provável o diagnóstico de pielonefrite ou de nefropatia crónica com diurese aumentada. O outro animal que apresentou pielectasia, apresentou também a pélvis renal hiperecogénica, os rins redondos e a cortical reduzida, sendo, mais uma vez, sugestivo de pielonefrite.<sup>73,167</sup> Em relação à pielonefrite, esta pode ocorrer uni ou bilateralmente, e resulta muitas vezes de infeção urinária ascendente.<sup>73</sup>. É importante referir que um dos cinco animais em que foi diagnosticada infeção urinária apresentou diversos sinais ecográficos renais sugestivos de pielonefrite crónica, como rins diminuídos, irregulares e com perda de diferenciação corticomedular.<sup>73,167</sup>

Relativamente às estruturas mineralizadas visualizadas, estas são comum em animais de meia-idade a idosos devido à mineralização distrófica dos tecidos moles (como em situações de nefrocalcinose) ou à urolitíase, caracterizando-se por estruturas hiperecogénicas com produção de sombra acústica distal limpa.<sup>76</sup> Os nefrólitos podem estar localizados nos recessos piélicos ou na pélvis renal, enquanto a mineralização dos tecidos moles ocorre no parênquima renal.<sup>73</sup> Na amostra deste estudo existem quatro animais onde foi registada mineralização distrófica diverticular em um ou ambos os rins, e um animal onde foi detetada mineralização distrófica cortical em ambos os rins (no entanto, este animal não tinha outros indícios ecográficos compatíveis com nefrocalcinose, como sinal medular ou hiperecogenicidade difusa<sup>76</sup>). É importante ter em conta que existem outras causas para o desenvolvimento de lesões hiperecogénicas no

córtex renal, entre elas infecção, fibrose, gás e enfartes renais antigos.<sup>73</sup> Na pélvis renal pode também existir gás que origina uma sombra “suja”, devido à presença de reverberação.<sup>73</sup>

Existem três animais em que foram identificadas lesões quísticas. Estas lesões podem ser quistos renais benignos, sendo que estes se apresentam como estruturas anecogénicas ovais a redondas, com paredes finas bem demarcadas e hiperecogénicas, podendo apresentar reforço posterior.<sup>73</sup> A doença poliquística renal (mais comum em gatos) pode também estar na origem destes quistos<sup>76</sup>, sendo que, neste caso, os quistos costumam localizar-se no córtex renal ou na junção corticomedular<sup>168</sup>, podendo provocar deformação dos rins (algo que não foi descrito em nenhum dos animais da amostra que apresentaram lesões quísticas).<sup>76</sup>

Outras condições como quistos complexos, hematomas, abscessos e tumores (como o cistoadenocarcinoma renal) devem ser incluídos nas causas para as lesões quísticas, se as paredes do quisto forem espessadas ou irregulares, se existirem septos internos, ou se o conteúdo do quisto não for completamente anecogénico.<sup>73</sup>

Relativamente a alterações na dimensão dos rins, existe um animal que apresentou rins aumentados de tamanho, outro que apresentou rins diminuídos e um terceiro que apresentou um rim diminuído e outro de dimensões normais. As causas para rins aumentados passam por hipertrofia compensatória, hipertrofia secundária a shunt portossistémico, linfoma, hidronefrose, pseudoquisto, pielonefrite infecciosa e falha renal.<sup>74,76</sup> Por outro lado, as etiologias para diminuição do tamanho dos rins passam por doença renal congénita (displasia e hipoplasia renal), amiloidose, nefrite intersticial, pielonefrite e doença renal em estadió final.<sup>74</sup> O animal da amostra que apresentou ambos os rins diminuídos, revelou-os também irregulares e com perda de diferenciação corticomedular. O mesmo animal foi também diagnosticado com infecção urinária, podendo os sinais ecográficos encontrados serem consequência de pielonefrite (contudo, não se efetuou citologia, pelo que a suspeita não foi confirmada). Por outro lado, no animal que apresentou um rim com dimensões normais e o outro diminuído, e no animal com ambos os rins aumentados, não foram referidas quaisquer outras alterações ecográficas, sendo difícil perceber quais os diagnósticos mais prováveis.

É importante referir que rins de cães idosos podem apresentar diversas alterações sem evidência clínica de doença renal.<sup>76</sup>

#### 2.4.2.5. Bexiga

Relativamente aos sinais ecográficos visualizados na bexiga, os mais comuns foram distensão vesical e presença de sedimento.

A distensão vesical não tem normalmente significado clínico, sendo apenas indicativa de que a bexiga se encontra com urina. No entanto, pode indicar obstrução uretral (não havendo qualquer referência a sinais ecográficos compatíveis com a mesma em nenhum dos animais deste estudo), atonia ou distensão crónica.<sup>74,76</sup>

Na amostra deste estudo existem três animais que apresentaram uma parede vesical irregular, sendo que, desses três, dois revelaram também a parede espessada, podendo esta ser indicativa de cistite, neoplasia, hemorragia da parede vesical ou de uma cirurgia vesical anterior.<sup>76</sup>

A cistite tem normalmente origem inflamatória ou infecciosa (habitualmente por bactérias, mas também por parasitas ou fungos).<sup>76</sup> Para além de a parede vesical poder apresentar-se espessada e irregular, poderá estar também hiper ou hipocogénica, ou em camadas.<sup>76</sup> Por outro lado, podem também ser identificados cálculos, detritos necróticos ou coágulos sanguíneos.<sup>76</sup> Um dos animais da amostra que apresentou uma bexiga espessada e irregular, apresentou também a parede vesical hiperecogénica, múltiplas estruturas compatíveis com cálculos e múltiplas lesões murais, sendo bastante provável tratar-se de uma cistite (contudo, não se efetuou urocultura, pelo que a suspeita não foi confirmada). Ainda neste animal, tendo em conta a descrição das lesões murais (“pelo menos três lesões que protruem para o interior do lúmen vesical”), deve considerar-se a possibilidade de cistite polipoide.<sup>76</sup>

Outras etiologias, como cistite pseudomembranosa e cistite enfisematosa, não são prováveis, uma vez que não foram descritos indícios ecográficos concordantes com estas condições (septações hiperecogénicas luminais<sup>169</sup> e interfaces hiperecogénicas multifocais com artefacto de reverberação<sup>73,170</sup>, respetivamente). Não obstante, cinco animais apresentaram infeção urinária por *Escherichia coli*, agente comum da cistite enfisematosa.

Ainda relativamente ao animal da amostra que apresentou lesões murais, para além de cistite, é importante considerar outros diagnósticos diferenciais, tais como neoplasia (carcinoma das células de transição, leiomiossarcoma, fibroma, hemangiosarcoma, mastocitoma, entre outros).<sup>76</sup> O carcinoma das células de transição é

a neoplasia vesical mais comum, caracterizando-se tipicamente por uma massa irregular na parede da bexiga que se projeta para o lúmen vesical.<sup>76,171</sup>

É ainda importante referir que a existência de sangue no lúmen vesical e hemorragia mural podem mimetizar doença inflamatória exuberante ou neoplasia.<sup>76</sup> Para distinguir coágulos e hemorragias morais de neoplasias basta verificar a inexistência de sinal *doppler* nos mesmos.<sup>73,76</sup>

Existe apenas um animal na amostra deste estudo em que foram detetadas estruturas compatíveis com cálculos vesicais. Estes caracterizam-se por serem estruturas esféricas, com uma interface curvilínea hiperecogénica e sombra acústica distal.<sup>76</sup> A magnitude da sombra distal depende da composição mineral do cálculo e do quão compacto este é<sup>73</sup>, podendo ainda ser identificado artefacto de reverberação.<sup>76</sup>

Quanto à presença de sedimentos (sem produção de sombra acústica), reportada em cinco animais da amostra, estes indicam a presença de substâncias não minerais, como detritos celulares na presença de cistite, ou pequenas quantidades de minerais, como cristalúria.<sup>73</sup>

É de referir que fibrose ou calcificação da parede da bexiga pode causar hiperecogenicidade mural e produção de sombra.<sup>73</sup> Na maioria dos casos, o reposicionamento do animal, a imagem da bexiga em vários planos, ou ambos, distinguirá fibrose ou calcificação, de cálculos, coágulos sanguíneos, sedimentos ou bolhas de gás.<sup>73</sup>

#### **2.4.2.6. Trato gastrointestinal**

Relativamente ao trato gastrointestinal, nas porções observadas do mesmo, os sinais ecográficos mais referidos foram espessamento da parede gástrica, distensão duodenal e presença de ponteados hiperecogénicos na mucosa (*speckles*) do duodeno.

O espessamento difuso da parede do estômago, referido em diferentes animais da amostra deste estudo, pode dever-se à presença de gastrite, ulceração, edema gástrico, neoplasia, entre outros.<sup>76</sup>

A inflamação é normalmente caracterizada por um extenso e simétrico espessamento leve a moderado da parede, com visualização da estratificação das camadas do trato gastrointestinal (sendo estes parâmetros também úteis para distinguir inflamação de neoplasia<sup>172,173</sup>).<sup>73,76</sup>

Na presença de gastrite, para além do espessamento difuso ou local da parede gástrica, pode ainda existir aumento do pregueamento da mucosa gástrica e hipomotilidade.<sup>73,76</sup> Em situações mais graves, o espessamento da parede pode estar acompanhado de aumento da ecogenicidade da mesma, ou diminuição da visualização da sua estratificação.<sup>76</sup> Dos quatro animais da amostra que apresentaram parede gástrica espessada, um apresentou concomitantemente um aumento do pregueamento da mucosa.

Uma vez que nenhum dos animais com espessamento gástrico apresentou alterações compatíveis com ulceração (tais como: i) defeito discreto na mucosa com acumulação de “bolhas” hiperecogénicas no local da lesão; ii) espessamento focal da mucosa; iii) perda de estratificação da parede gástrica; iv) hipomotilidade; e v) acumulação de conteúdo líquido<sup>76,174</sup>), a presença de úlceras é pouco provável nesta amostra. Não havendo alterações compatíveis com ulceração nem com disrupção das camadas da parede gástrica, o diagnóstico de edema gástrico poderá ser menos provável.<sup>76</sup>

Existem três animais neste estudo que apresentaram distensão gástrica marcada, sendo que concomitantemente apresentaram distensão (em dois deles ligeira) do restante trato gastrointestinal. Um deles apresentou também hipomotilidade gástrica, e outro apresentou grandes quantidades de gás no estômago (suspeitando-se de aerofagia). A distensão gástrica pode dever-se a acumulação de conteúdo líquido ou gasoso.<sup>76</sup> A distensão por conteúdo líquido pode dever-se a atonia gástrica, obstrução do fluxo no piloro ou apenas pela recente ingestão de uma refeição.<sup>76</sup> Por outro lado, quando a distensão ocorre devido à presença de ar, deve suspeitar-se de aerofagia e de volvo gástrico.<sup>76</sup> No animal que apresentou hipomotilidade gástrica, observou-se também sinais ecográficos de pancreatite aguda grave (sendo mais tarde diagnosticada pancreatite necrosante crónica grave), o que justifica a hipomotilidade e consequente distensão gastrointestinal.<sup>76</sup> Os outros dois animais apresentaram também alterações ecográficas sugestivas de pancreatite, podendo mais uma vez justificar a distensão gástrica.

O espessamento difuso da parede do duodeno ou cólon, referido em diferentes animais da amostra deste estudo, pode dever-se a ulceração, enterite (alimentar, parasitária, inflamatória), neoplasia, entre outros.<sup>76</sup>

Uma vez que nenhum dos animais com espessamento da parede do duodeno ou cólon apresentou alterações compatíveis com ulceração (já descritas acima) nas ansas intestinais, a presença de úlceras é mais uma vez pouco provável.

Nos dois animais em que foi visualizado espessamento da parede duodenal, bem como no animal que apresentou espessamento da parede do cólon, não foram detetadas quaisquer outras alterações sugestivas de enteropatias crónicas ou alergia alimentar. Estas afeções, para além de poderem provocar espessamento leve a moderado da parede de alguns ou todos os segmentos intestinais, podem também provocar aumento da ecogenicidade da mucosa e presença de *speckles*, estriações hiperecogénicas ou linhas hiperecogénicas paralelas ao lúmen na mesma.<sup>76,172,173,175,176</sup> Apenas três animais da amostra apresentaram *speckles* na mucosa do intestino delgado, sendo que um desses apresentou também a mucosa hiperecogénica em diferentes porções intestinais e estriações verticais hiperecogénicas no jejuno (de referir que foi o único animal da amostra em que foram descritos estes sinais ecográficos). É importante mencionar que em nenhum destes três animais foi detetado espessamento de qualquer porção da parede das ansas intestinais.

É de referir que uma mucosa hiperecogénica e a presença de *speckles* podem ser alterações ecográficas encontradas após o animal se alimentar, desaparecendo no fim da digestão.<sup>76,177</sup>

Ainda relativamente ao animal que apresenta a parede do cólon ligeiramente espessada, pode suspeitar-se de colite. A presença de inflamação do cólon pode apresentar alterações ecográficas subtis, tais como leve espessamento da parede (sem perda de estratificação) e presença de pequenos nódulos hipoeecogénicos na submucosa.<sup>76,178</sup>

O espessamento da parede gástrica e/ou duodenal referido em alguns animais pode também dever-se ao desenvolvimento de pancreatite, uma vez que esta pode provocar gastrite (levando a espessamento da parede gástrica<sup>179,180,181</sup>) e duodenite (levando a espessamento da parede do duodeno<sup>73,181,182,183</sup>). Existem dois animais que apresentaram espessamento gástrico e concomitantemente alterações ecográficas compatíveis com pancreatite, podendo esta estar na origem do espessamento gástrico. Um outro animal que apresentou espessamento da parede gástrica e da parede duodenal, apresentou também sinais ecográficos compatíveis com inflamação pancreática, podendo esta ter levado ao desenvolvimento de gastrite e duodenite. Ainda num outro animal com espessamento duodenal, foram também referidos sinais ecográficos compatíveis com pancreatite aguda grave (sendo que, através da realização de biópsia, foi confirmado o diagnóstico de

pancreatite necrosante crónica grave), podendo esta ter levado ao desenvolvimento de duodenite.

Dos três animais em que foi referida a presença de distensão duodenal (os mesmos que apresentaram distensão gástrica), dois apresentaram também distensão cólica. No animal que apresentou apenas distensão duodenal, bem como num dos que apresentou distensão duodenal e cólica, foi referido que as distensões existentes eram ligeiras. O único animal com distensão duodenal e cólica marcadas, tal como já foi referido, apresentou sinais ecográficos compatíveis com pancreatite aguda grave (sendo mais tarde diagnosticada pancreatite necrosante crónica grave) e evidência de peritonite, o que justifica esta distensão marcada generalizada.<sup>73</sup>

Foi ainda mencionada a presença de pequenas sombras intestinais num dos animais da amostra. Estas sombras podem corresponder a corpos estranhos, parasitas ou serem apenas um artefacto.<sup>76</sup> Sendo que, adicionalmente, foi apenas descrita a presença de distensão do trato gastrointestinal e hipomotilidade gástrica, não havendo referência a interfaces hiperecogénicas, plicação das ansas intestinais ou sinais de obstrução, torna-se difícil perceber a origem das sombras descritas.<sup>76</sup>

É importante mencionar que, para além de espessamento difuso das paredes gástrica e/ou intestinal e hipomotilidade gástrica, nenhum animal da amostra apresentou outras alterações ecográficas sugestivas de neoplasia (tais como perda de estratificação da parede, diminuição da ecogenicidade da parede, linfadenopatia e presença de massas excêntricas ou extraluminais), assim, diagnósticos como linfoma, carcinoma gástrico ou intestinal, leiomioma e leiomiosarcoma são pouco prováveis.<sup>76,173,184,185,186,187,188</sup>

#### **2.4.2.7. Pâncreas**

Relativamente aos sinais ecográficos associados ao pâncreas (principalmente visualizados no ramo direito do mesmo), os mais vezes descritos foram o aumento do seu tamanho e a difusa heterogeneidade em estrutura e/ou ecogenicidade do parênquima do mesmo.

Quanto ao aumento do tamanho do pâncreas verificado em dez animais, esta alteração é sugestiva de pancreatite aguda.<sup>76</sup> A imagem ecográfica de pancreatite varia com a gravidade, cronicidade e extensão da inflamação do tecido pancreático e peripancreático.<sup>76</sup> Na presença de pancreatite aguda, o pâncreas poderá apresentar-se



também irregular e difusamente hipocogénico, e apresentar a gordura peripancreática moderadamente hiperecogénica e hiperatenuante (indicando esteatite).<sup>76,181,189,190,191,192,193</sup> Pode ainda ser identificado espessamento das paredes gástrica e/ou duodenal, distensão duodenal por líquido ou gás, hipomotilidade intestinal, sinais de obstrução biliar extra-hepática e efusão peritoneal regional.<sup>179,180,181,182,183,189,194,195,196</sup> A presença de áreas multifocais hipocogénicas, lesões quísticas, regiões hiperecogénicas ou padrões mistos de ecogenicidade são também comuns, sendo estas lesões sugestivas de necrose e hemorragia.<sup>73</sup> Sinais ecográficos como distensão do ducto pancreático e desenvolvimento de edema pancreático podem também estar associados a pancreatite.<sup>73</sup>

Em quatro dos dez animais que apresentaram o pâncreas aumentado de tamanho, este estava também hipocogénico. Tendo em conta estes sinais ecográficos e o historial de DM, o diagnóstico de pancreatite aguda é bastante provável. É importante referir que um desses animais apresentou também o pâncreas irregular e as paredes gástrica e duodenal espessadas, tornando o diagnóstico de pancreatite aguda ainda mais provável neste caso.

Existe ainda um animal onde foi visualizado um pâncreas edemaciado, aumentado, difusamente heterogéneo e com hiperecogenicidade peripancreática, e um trato gastrointestinal distendido, com a parede do duodeno espessada e hipomotilidade gástrica, sendo bastante provável o diagnóstico de pancreatite aguda (mais tarde, através da realização de biópsia, foi confirmado o diagnóstico de pancreatite necrosante crónica grave). Outros dois animais apresentaram também o pâncreas aumentado e heterogéneo, no entanto, não havendo outras alterações ao nível do parênquima, o diagnóstico de pancreatite necrosante ou hemorrágica tornou-se pouco provável, podendo tratar-se apenas de processos inflamatórios.

Nos quatro animais que apresentaram um pâncreas heterogéneo, sem estar aumentado de tamanho, tendo em conta estes sinais ecográficos e o historial de DM, o diagnóstico de pancreatite crónica é uma possibilidade. Na presença de pancreatite crónica, o pâncreas pode apresentar-se com o seu tamanho normal e com o parênquima geralmente não homogéneo, com focos e estriações hiperecogénicas sem produção de sombra.<sup>76</sup> No entanto, pode também apresentar-se espessado e mais ecogénico que o normal.<sup>73</sup> É ainda importante referir que na presença de pancreatite crónica o mesentério

e omento peripancreáticos podem não se encontrar hiperecogénicos<sup>73</sup>, o que torna este diagnóstico menos provável em dois destes quatro animais, uma vez que estes apresentam hiperecogenicidade peripancreática.

Por outro lado, nos quatro animais que apresentaram o pâncreas heterogéneo com dimensões normais, este estava também hiperecogénico (sendo ainda visualizada hiperecogenicidade peripancreática em dois deles). Estes dois indícios ecográficos podem ser sugestivos de insuficiência pancreática exócrina.<sup>32,197</sup> É relevante mencionar que no único animal em que foi visualizado o ramo pancreático esquerdo, este apresentou-se hiperecogénico e irregular (sendo que todo o pâncreas se apresentou heterogéneo), havendo ainda uma estrutura redonda de ecogenicidade mista que poderia fazer parte do parênquima pancreático.

É importante referir que neoplasias como linfoma e adenocarcinoma devem ser incluídas nos diagnósticos diferenciais de pancreatite, uma vez que podem apresentar-se sobre a forma infiltrativa difusa, tendo uma aparência ecográfica semelhante à pancreatite.<sup>76</sup>

Quanto à distensão do ducto pancreático referida num animal, este achado ecográfico poderá ocorrer quando existe pancreatite aguda ou crónica.<sup>73</sup> O animal da amostra que apresentou distensão do ducto pancreático apresentou também sinais ecográficos consistentes com pancreatite, o que pode justificar este achado ecográfico.

#### **2.4.2.8. Glândulas adrenais**

Relativamente aos sinais ecográficos nas glândulas adrenais, aquele que foi mais vezes reportado foi o aumento da dimensão das mesmas. Todos os restantes sinais ecográficos foram esporádicos.

Existem doze animais na amostra deste estudo que apresentaram um aumento bilateral das adrenais, sendo que, destes, cinco foram diagnosticados com HAC (é de referir que nem todos os animais incluídos na amostra realizaram exames complementares para diagnóstico de HAC). Existem ainda dois animais da amostra que apresentaram um aumento de apenas uma das adrenais. É importante mencionar que as restantes alterações ecográficas nas adrenais (com exceção do caso de adrenais diminuídas), se encontraram em adrenais aumentadas de tamanho.

Quanto ao aumento bilateral das glândulas adrenais, as principais etiologias para este indício ecográfico são HAC hipófise-dependente, DM, doenças crônicas não endócrinas e *stress*.<sup>74,76</sup>

Tendo em conta que todos os animais deste estudo são diabéticos, o aumento bilateral das adrenais é um achado ecográfico expectável, podendo não haver qualquer outra origem subjacente (para além da DM). No entanto, é necessário ter em consideração que animais com diabetes têm muitas vezes concomitantemente HAC hipófise-dependente, sendo muito importante a realização de uma abordagem diagnóstica completa, uma vez que esta complicação interfere na abordagem terapêutica da diabetes.

Deve suspeitar-se de HAC hipófise-dependente nos animais com aumento bilateral das glândulas adrenais.<sup>198,199,200</sup> Porém, nos dois animais que apresentaram apenas uma das adrenais aumentadas, estando a contralateral normal, deve também incluir-se o HAC hipófise-dependente nas possíveis etiologias, uma vez que existem casos de HAC hipófise-dependente em que as adrenais se encontram com as suas dimensões normais, ou em que existe um aumento unilateral ou assimétrico.<sup>125,201,202,203,204,205</sup> Existem também situações em que as adrenais estão aumentadas de tamanho e os restantes exames complementares de diagnóstico não são compatíveis com HAC<sup>76</sup> (é o caso de dois dos animais da amostra deste estudo).

É importante referir que o único animal que apresentou ambas as adrenais aumentadas, irregulares e heterogêneas foi diagnosticado com HAC, bem como o único animal que apresentou ambas as adrenais aumentadas e uma lesão nodular.

Relativamente aos dois animais que apresentaram apenas uma das adrenais aumentada, deve suspeitar-se de HAC adrenal-dependente, no entanto, como nestes dois casos a adrenal contralateral não se apresentou diminuída, este diagnóstico torna-se menos provável. Por outro lado, no único animal que apresentou uma lesão nodular também se deve suspeitar de HAC adrenal-dependente, porém, como este animal apresentou também as duas adrenais aumentadas, este diagnóstico torna-se, mais uma vez, menos provável. Deve suspeitar-se de HAC adrenal-dependente (tumor adrenal primário) quando apenas uma das adrenais está aumentada ou apresenta uma massa ou um nódulo<sup>73,76,202</sup>, sendo que se o tumor for hormonalmente ativo a glândula adrenal contralateral poderá ser difícil de identificar, devido à atrofia provocada.<sup>73</sup> Um estudo sugeriu que o HAC adrenal-dependente é mais provável se as glândulas adrenais forem

assimétricas e a espessura máxima da glândula menor for inferior a 5 mm.<sup>202</sup> No entanto, outros estudos revelam que a adrenal contralateral pode apresentar um tamanho normal.<sup>206,207</sup>

O animal em que foi visualizada uma lesão nodular hiperecogénica, apresentou também ambas as adrenais aumentadas e tinha HAC. Relativamente a esta lesão, devem considerar-se variadas etiologias, tais como adenoma e adenocarcinoma cortical, feocromocitoma, mielolipoma, HAC hipófise-dependente, metástase e hiperplasia (podendo também não ter qualquer significado clínico).<sup>74,76,125,208</sup> Uma vez que o animal em causa tem HAC, a lesão apresentada pode estar associada ao mesmo.

Os nódulos e massas adrenais variam em tamanho e ecogenicidade, sendo que de acordo com Cook et al., 2014 e Pagani et al., 2016, deve suspeitar-se fortemente de malignidade quando existem massas nas adrenais com um diâmetro superior a dois centímetros.<sup>208,209</sup> Porém, tanto as neoplasias benignas como a hiperplasia podem levar ao desenvolvimento de lesões de grandes dimensões.<sup>76</sup> Um dos sinais ecográficos mais preditivo de malignidade é a evidência de invasão de tecidos e vasos locais que pode ocorrer com carcinomas adrenocorticais e feocromocitomas<sup>208,210,211</sup>, e que não foi verificada no animal em questão.

O animal em que foi descrita uma lesão focal hiperecogénica (sem produção de sombra acústica), apresentou ambas as adrenais aumentadas (mantendo o seu formato normal), não tendo sido realizada uma abordagem diagnóstica para descartar HAC. A lesão observada pode representar uma mineralização, um tumor adrenocortical, hiperplasia, entre outros.<sup>76,206,208,212</sup> As mineralizações habitualmente apresentam sombra acústica distal, sendo, portanto, pouco provável que a lesão em causa corresponda a uma mineralização.

Em relação ao animal da amostra que apresentou as adrenais diminuídas, este indício ecográfico pode dever-se a terapia prolongada com corticosteroides ou a uma situação de hipoadrenocorticismo.<sup>76</sup> Todavia, ao verificar o historial do animal, nenhum destes diagnósticos pareceu provável. De acordo com o técnico ecografista, a alteração no animal em causa poderia ser fisiológica.

#### **2.4.2.9. Sistema reprodutor feminino**

Relativamente aos sinais ecográficos visualizados nos ovários, a única alteração descrita foi a presença de ovários poliquísticos. Já em relação ao útero, os sinais ecográficos encontrados foram hiperplasia da parede uterina, parede irregular, parede polipoide, distensão luminal e presença de conteúdo hipo a anecogénico.

É importante referir que quando são visualizadas nos ovários estruturas anecogénicas, bem circunscritas, com parede fina e com reforço acústico, para além de considerar como causa destas alterações a presença de quistos, não se deve descartar a possibilidade destas estruturas poderem corresponder a folículos ou corpos lúteos, ou ainda a tumores ováricos com uma componente quística.<sup>76,213,214</sup>

Quanto aos dois animais que apresentaram conteúdo uterino líquido hipo a anecogénico, deve suspeitar-se de piómetra, hemometra, mucometra ou hidrometra.<sup>76</sup>. Na presença destas condições poderá existir também espessamento da parede uterina, quistos endométricos e pólipos.<sup>76</sup> No caso dos animais em questão é descrita hiperplasia da parede e parede irregular (sendo também descrito num deles distensão luminal e parede polipoide). É importante não descartar a possibilidade de existência de neoplasia (por exemplo, pólipos, leiomiomas, leiomiosarcomas e adenocarcinomas) nestes dois animais, uma vez que estas aparecem como nódulos ou massas de forma, tamanho e ecogenicidade variáveis, podendo estar associadas a acumulação de líquido no lúmen uterino.<sup>76,215</sup>

No animal em que apenas foi descrita hiperplasia da parede uterina, esta pode preceder o desenvolvimento de mucometra ou piómetra, ou estar associada a endometrite.<sup>76</sup>

#### **2.4.2.10. Sistema reprodutor masculino**

Relativamente aos sinais ecográficos visualizados na próstata, os mais referidos foram o aumento do tamanho da mesma e a presença de lesões quísticas.

Os quistos prostáticos podem ser achados incidentais, ou estar associados a hiperplasia prostática benigna ou a outras afeções prostáticas.<sup>76</sup> Os três animais que apresentaram quistos prostáticos, apresentaram concomitantemente a próstata aumentada de tamanho, o que sugere a existência de hiperplasia prostática benigna.<sup>76</sup>

Quanto aos quatro animais que apresentaram a próstata aumentada de tamanho, dois desses apresentaram também o parênquima da mesma heterogéneo e hiperecogénico (sendo que um deles faz parte dos três animais que apresentaram quistos), indícios ecográficos comuns na presença de hiperplasia prostática benigna.<sup>76</sup>

É importante referir que condições como prostatite e neoplasia prostática (adenocarcinoma, carcinoma indiferenciado, carcinoma das células escamosas, linfoma, entre outros<sup>76,216</sup>) podem também provocar um aumento do tamanho da próstata, alterações da ecogenicidade da mesma e presença de estruturas quísticas, sendo importante considerar estas condições como possíveis causas para o desenvolvimento destas alterações ecográficas.<sup>73,76,217</sup>

Em relação ao animal em que foi referida a atrofia prostática, este sinal ecográfico é considerado expectável, uma vez que se trata de um animal geriátrico e castrado (e que não existem outros sinais ecográficos associados).<sup>74</sup>

Relativamente aos sinais ecográficos visualizados nos testículos, existe apenas um animal em que foi descrita a presença de uma lesão heterogénea sugestiva de neoplasia testicular (como tumor das células de leydig, seminoma, sertolinoma, entre outros<sup>76</sup>). Tendo em conta que o animal que apresentou esta lesão apresentou também sinais ecográficos sugestivos de hiperplasia prostática benigna, a neoplasia testicular torna-se ainda mais provável.<sup>76</sup> É importante referir que condições como abscessos, hematomas e contusões podem também originar lesões heterogéneas, sendo importante incluí-las nas causas para a formação destas lesões.<sup>76</sup>

#### **2.4.2.11. Peritoneu e linfonodos**

Relativamente aos sinais ecográficos descritos no peritoneu, existe apenas um animal que apresentou uma lesão hiperecogénica de formato alongado, e dois animais que apresentaram o peritoneu difusamente hiperecogénico.

Quanto à lesão hiperecogénica referida num animal da amostra, existem etiologias a considerar, tais como: necrose de gordura; lipoma; abscesso; hematoma; nódulo metastático; foco de mineralização; e sarcoma de tecidos moles.<sup>76,218,219</sup>

Os lipomas são tipicamente caracterizados como lesões hiperecogénicas, homogéneas e com margens distintas, tornando-os a causa mais provável para esta lesão.<sup>73</sup> Todas as restantes afeções apresentam variadas características ecográficas

associadas (tais como: i) sombra acústica, no caso da necrose de gordura e dos focos de mineralização<sup>76,220</sup>; ii) hipoeogenicidade, no caso dos nódulos metastáticos e hematomas<sup>73,219</sup>; e iii) heterogeneidade, no caso dos sarcomas de tecidos moles e abscessos<sup>73</sup>) que não foram visualizadas neste animal, tornando-se por isso etiologias menos prováveis para esta lesão visualizada. É importante referir que esta lesão hiperecogénica pode dever-se apenas a um foco inflamatório.

Em relação aos dois animais que apresentaram o peritoneu difusamente hiperecogénico, tendo em conta o historial dos mesmos e a presença de sinais ecográficos compatíveis com pancreatite aguda, a razão mais provável para este achado é a presença de peritonite com origem na pancreatite existente. A presença de hiperecogenicidade difusa peritoneal pode dever-se a peritonite de diversas origens (como bacteriana, pancreatite, perfuração intestinal, rutura do trato biliar, rutura vesical, corpo estranho, entre outros<sup>76,221,222</sup>), mas também a trauma abdominal ou a uma cirurgia recente.<sup>73,76</sup>

Relativamente ao aumento dos linfonodos mesentéricos craniais referido num animal, o facto do mesmo apresentar sinais ecográficos compatíveis com pancreatite aguda grave (sendo mais tarde diagnosticada pancreatite necrosante crónica grave), justifica esta alteração ecográfica. É importante referir que ao realizar a ecografia abdominal deste animal também foi detetada uma pequena quantidade de ascite.

### **2.4.3. Limitações do estudo**

Durante a realização deste estudo, foram detetadas algumas limitações que, devido ao seu impacto nos resultados e conclusões obtidas, devem ser consideradas.

Em primeiro lugar, é importante referir que sendo este estudo um estudo retrospectivo, os dados clínicos disponíveis estão dependentes da informação registada pelos médicos veterinários responsáveis. Neste estudo, para além de não ter existido uma uniformização na técnica de execução da ecografia abdominal, a anamnese de cada animal e a descrição dos sinais ecográficos associados às ecografias realizadas também não seguiram uma padronização específica, não havendo uma uniformização no modo de execução dos relatórios e podendo, inclusive, ter ocorrido importantes omissões ou mesmo interpretações tendenciosas. Um estudo prospetivo, em que a técnica de realização da ecografia abdominal fosse uniformizada e fosse definida uma linguagem

padrão, seria benéfico para eliminar o efeito destes fatores sobre a uniformização do estudo.

É também importante referir que a ecografia abdominal é um meio de diagnóstico complementar com várias limitações. A ultrassonografia raramente permite chegar a diagnósticos definitivos, sendo necessário muitas vezes recorrer à conjugação com outros exames de imagem e à realização de biópsias ou citologias aspirativas, para possibilitar a obtenção dos mesmos. Assim, relativamente à maioria das alterações referidas nos diferentes órgãos dos animais da amostra deste estudo, foi apenas possível considerar as diferentes etiologias possíveis (e em alguns casos supor as mais e as menos prováveis) de acordo com a imagem ecográfica das mesmas, e relacionando com os restantes sinais ecográficos e com a história clínica de cada animal. É também relevante referir que as alterações ecográficas detetadas devem ser valorizadas consoante outros dados clínicos e analíticos (como hemograma, bioquímicas, urianálise, despistes endócrinos, entre outros).

Uma outra limitação importante é o facto de as alterações ecográficas visualizadas estarem dependentes do ecógrafo e da técnica utilizada por cada médico veterinário para realizar a ecografia, bem como da experiência de cada técnico ecografista (sendo, portanto, uma modalidade operador-dependente). É também de referir que existem muitas medições que se podem realizar aquando da execução da ecografia abdominal, cujos valores de referência são sobreponíveis e/ou não são exatos, dependendo de fatores como o peso do animal e a existência de doenças concomitantes. Todas estas limitações fazem com que as conclusões retiradas a partir da execução e interpretação da ecografia abdominal sejam subjetivas.

Por fim, é importante referir que este estudo retrospectivo foi efetuado numa amostra reduzida, não se devendo retirar conclusões absolutas em relação à frequência da população total.



## 2.5. Conclusão

As conclusões retiradas com a elaboração deste estudo, tendo em conta as limitações enunciadas anteriormente, são essencialmente de ordem prática, sendo necessário um maior número de casos e uma padronização relativamente à elaboração da ecografia abdominal e respetiva descrição dos sinais ecográficos, para retirar outras conclusões.

Relativamente à amostra deste estudo, foi possível concluir que não existe uma discrepância significativa entre o número de machos e fêmeas diagnosticados com DM, bem como entre o número de animais inteiros e castrados/esterilizados. Quanto à idade destes animais ao diagnóstico, verificou-se uma média de idades de cerca de dez anos.

Quanto às alterações ecográficas referidas neste estudo, as mais frequentes foram: i) fígado aumentado (75,9%); ii) parênquima hepático difusamente hiperecogénico (75,9%); iii) parênquima hepático difusamente heterogéneo em estrutura e/ou ecogenicidade (27,6%); iv) rins com perda de diferenciação corticomedular (27,6%); v) pâncreas aumentado (34,5%); e vi) glândulas adrenais aumentadas (44,8%). Todas estas alterações ecográficas, à exceção dos rins com perda de diferenciação corticomedular, já foram referidas na literatura como comuns em animais diagnosticados com DM. Por outro lado, na literatura são referidas alterações ecográficas que não foram detetadas neste estudo, nomeadamente alterações compatíveis com colecistite enfisematosa e cistite enfisematosa.

Através da realização deste estudo comprovou-se a utilidade e importância da ecografia abdominal no acompanhamento de um animal diabético, uma vez que através dos sinais ecográficos descritos em cada animal da amostra foi possível detetar alterações que puderam estar na origem da diabetes; ser consequência da diabetes; ou estar a dificultar o controlo e estabilização do animal. É importante referir que a histopatologia e a citopatologia são indispensáveis para se poder chegar a diagnósticos definitivos, e, portanto, aliar estes exames à ecografia abdominal pode ser extremamente benéfico.

## LISTA DE REFERÊNCIAS

---

- 1: NIESSEN, Stijn; LATHAN, Patty - **ALIVE Project- Diabetes mellitus** [Em linha], atual. mar. 2021. [Consult. 7 out. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.esve.org/alive/search.aspx>.
- 2: MCALLISTER, Molly *et al.* - **State of Pet Health® 2016 Report** [Em linha] [Consult. 7 out. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.banfield.com/about-banfield/newsroom/press-releases/2016/banfield-releases-state-of-pet-health-2016-report>.
- 3: FOSSUM, Theresa Welch - Surgery of the Endocrine System. Em FOSSUM, THERESA W.; CHO, JANE; DEWEY, CURTIS W. (Eds.) - **Small Animal Surgery**. 5. ed. Philadelphia, PA : Mosby, 2021. ISBN 978-0-323-44344-9. p. 599–615.
- 4: TOBIAS, Karen M.; CORNELL, Karen; JOHNSTON, Spencer A. - Pancreas. Em JOHNSTON, SPENCER A. *et al.* (Eds.) - **Veterinary Surgery Small Animal**. 2. ed. St. Louis, Missouri : Elsevier, 2018v. 1. p. 4389–4398.
- 5: ASPINALL, Victoria; CAPPELLO, Melanie - Endocrine system. Em ASPINALL, VICTORIA; CAPPELLO, MELANIE; PHILLIPS, CATHERINE (Eds.) - **Introduction to Animal and Veterinary Anatomy and Physiology**. 4. ed. Oxfordshire : CABI, 2019. ISBN 978-1-78924-115-0. p. 76.
- 6: KLEIN, Bradley G. - Endocrine Glands and Their Function. Em KLEIN, BRADLEY G. *et al.* (Eds.) - **Cunningham's Textbook Of Veterinary Physiology**. 5. ed. St. Louis, Missouri : Elsevier , 2012. ISBN 978-1-4377-2361-8. p. 391–400.
- 7: REUSCH, Claudia *et al.* - Feline Diabetes Mellitus. Em FELDMAN, EDWARD C. *et al.* (Eds.) - **Canine and Feline Endocrinology**. 4. ed. St. Louis, Missouri : Elsevier Saunders, 2014. ISBN 978-1-4557-4456-5. p. 269–271.
- 8: REUSCH, Claudia E. *et al.* - Endocrine Pancreas. Em RIJNBERK, AD; KOOISTRA, HANS S. (Eds.) - **Clinical Endocrinology of Dogs and Cats**. 2. ed. Hannover : Schlutersche, 2010. ISBN 978-3-89993-058-0. p. 159–167.
- 9: THORENS, Bernard; MUECKLER, Mike - Glucose transporters in the 21st Century. **AJP- Endocrinol Metab.** 298:2 (2010) 141–145. doi: 10.1152/ajpendo.00712.2009.-  
The.

- 10: DAVISON, L. J.; HERRTAGE, M. E.; CATCHPOLE, B. - Study of 253 dogs in the United Kingdom with diabetes mellitus. **Veterinary Record**. 156:15 (2005) 467–471. doi: 10.1136/vr.156.15.467.
- 11: DENYER, Alice L.; CATCHPOLE, Brian; DAVISON, Lucy J. - Genetics of canine diabetes mellitus part 1: Phenotypes of disease. **The Veterinary Journal**. . ISSN 15322971. 270:1056112 (2021) 1–9. doi: 10.1016/j.tvjl.2021.105611.
- 12: KIM, Jong Hyuk *et al.* - Anti-insulin immune responses are detectable in dogs with spontaneous diabetes. **PLOS ONE**. . ISSN 19326203. 11:3 (2016) 1–11. doi: 10.1371/journal.pone.0152397.
- 13: DAVISON, Lucy J.; HERRTAGE, Michael E.; CATCHPOLE, Brian - Autoantibodies to recombinant canine proinsulin in canine diabetic patients. **Research in Veterinary Science**. . ISSN 00345288. 91:1 (2011) 58–63. doi: 10.1016/j.rvsc.2010.08.007.
- 14: DAVISON, Lucy J. *et al.* - Anti-insulin antibodies in diabetic dogs before and after treatment with different insulin preparations. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 08916640. 22:6 (2008) 1317–1325. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0194.x.
- 15: DAVISON, L. J. *et al.* - Autoantibodies to GAD65 and IA-2 in canine diabetes mellitus. **Veterinary Immunology and Immunopathology**. . ISSN 01652427. 126:1–2 (2008) 83–90. doi: 10.1016/j.vetimm.2008.06.016.
- 16: HOLDER, Angela L. *et al.* - Breed differences in development of anti-insulin antibodies in diabetic dogs and investigation of the role of dog leukocyte antigen (DLA) genes. **Veterinary Immunology and Immunopathology**. . ISSN 18732534. 167:3–4 (2015) 130–138. doi: 10.1016/j.vetimm.2015.07.014.
- 17: SHIELDS, Emily J. *et al.* - Extreme beta-cell deficiency in pancreata of dogs with canine diabetes. **PLOS ONE**. . ISSN 19326203. 10:6 (2015) 1–19. doi: 10.1371/journal.pone.0129809.
- 18: AHLGREN, Kerstin M. *et al.* - Lack of evidence for a role of islet autoimmunity in the aetiology of canine diabetes mellitus. **PLOS ONE**. . ISSN 19326203. 9:8 (2014) 1–7. doi: 10.1371/journal.pone.0105473.
- 19: O’KELL, Allison L. *et al.* - Evaluation for type 1 diabetes associated autoantibodies in diabetic and non-diabetic Australian terriers and Samoyeds. **Canine Medicine and Genetics**. 7:1 (2020) 1–6. doi: 10.1186/s40575-020-00089-5.

- 20: KENNEDY, L. J. *et al.* - Identification of susceptibility and protective major histocompatibility complex haplotypes in canine diabetes mellitus. **Tissue Antigens**. . ISSN 00012815. 68:6 (2006) 467–476. doi: 10.1111/j.1399-0039.2006.00716.x.
- 21: DENYER, A. L. *et al.* - Dog leucocyte antigen (DLA) class II haplotypes and risk of canine diabetes mellitus in specific dog breeds. **Canine Medicine and Genetics**. 7:15 (2020) 1–13. doi: 10.1186/s40575-020-00093-9.
- 22: HUGHES, A. M. *et al.* - Association of a dog leukocyte antigen class II haplotype with hypoadrenocorticism in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers. **Tissue Antigens**. . ISSN 13990039. 75:6 (2010) 684–690. doi: 10.1111/j.1399-0039.2010.01440.x.
- 23: CATCHPOLE, Brian *et al.* - Genetics of canine diabetes mellitus: Are the diabetes susceptibility genes identified in humans involved in breed susceptibility to diabetes mellitus in dogs? **The Veterinary Journal**. . ISSN 10900233. 195:2 (2013) 139–147. doi: 10.1016/j.tvjl.2012.11.013.
- 24: SHORT, Andrea D. *et al.* - Analysis of candidate susceptibility genes in canine diabetes. **Journal of Heredity**. . ISSN 00221503. 98:5 (2007) 518–525. doi: 10.1093/jhered/esm048.
- 25: SHORT, A. D. *et al.* - CTLA4 promoter polymorphisms are associated with canine diabetes mellitus. **Tissue Antigens**. . ISSN 00012815. 75:3 (2010) 242–252. doi: 10.1111/j.1399-0039.2009.01434.x.
- 26: WATSON, P. J. *et al.* - Observational study of 14 cases of chronic pancreatitis in dogs. **Veterinary Record**. . ISSN 00424900. 167:25 (2010) 968–976. doi: 10.1136/vr.c4912.
- 27: PÁPA, Kinga *et al.* - Occurrence, clinical features and outcome of canine pancreatitis (80 cases). **Acta Veterinaria Hungarica**. . ISSN 15882705. 59:1 (2011) 37–52. doi: 10.1556/AVet.59.2011.1.4.
- 28: NELSON, Richard W.; REUSCH, Claudia E. - Animal models of disease: classification and etiology of diabetes in dogs and cats. **The Journal of endocrinology**. . ISSN 14796805. 222:3 (2014) 1–9. doi: 10.1530/JOE-14-0202.
- 29: MATTIN, M. *et al.* - An epidemiological study of diabetes mellitus in dogs attending first opinion practice in the UK. **Veterinary Record**. . ISSN 00424900. 174:14 (2014) 349. doi: 10.1136/vr.101950.

- 30: DAVISON, L. J. - Diabetes mellitus and pancreatitis - cause or effect? **Journal of Small Animal Practice**. . ISSN 17485827. 56:1 (2015) 50–59. doi: 10.1111/jsap.12295.
- 31: NELSON, Richard W. *et al.* - Canine Diabetes Mellitus. Em FELDMAN, EDWARD C. *et al.* (Eds.) - **Canine and Feline Endocrinology**. 4. ed. St. Louis, Missouri : Elsevier Saunders, 2014. ISBN 978-1-4557-4456-5. p. 213–253.
- 32: WATSON, P. J. - Exocrine pancreatic insufficiency as an end stage of pancreatitis in four dogs. **Journal of Small Animal Practice** . 44:7 (2003) 306–312. doi: 10.1111/j.1748-5827.2003.tb00159.x.
- 33: PANG, Haipeng *et al.* - Advances in Knowledge of Candidate Genes Acting at the Beta-Cell Level in the Pathogenesis of T1DM. **Frontiers in Endocrinology**. . ISSN 16642392. 11:119 (2020) 1–11. doi: 10.3389/fendo.2020.00119.
- 34: GILOR, C. *et al.* - What's in a Name? Classification of Diabetes Mellitus in Veterinary Medicine and Why It Matters. **Journal of veterinary internal medicine**. . ISSN 19391676. 30:4 (2016) 927–940. doi: 10.1111/jvim.14357.
- 35: BEHREND, Ellen *et al.* - 2018 AAHA Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**. . ISSN 15473317. 54:1 (2018) 1–21. doi: 10.5326/JAAHA-MS-6822.
- 36: MICELI, D. D. *et al.* - Involvement of glucagon-like peptide 1 in the glucose homeostasis regulation in obese and pituitary-dependent hyperadrenocorticism affected dogs. **Research in Veterinary Science**. . ISSN 15322661. 97:2 (2014) 211–217. doi: 10.1016/j.rvsc.2014.07.014.
- 37: VEGIOPOULOS, Alexandros; HERZIG, Stephan - Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. **Molecular and Cellular Endocrinology**. . ISSN 03037207. 275:1–2 (2007) 43–61. doi: 10.1016/j.mce.2007.05.015.
- 38: NOZAWA, Satoshi *et al.* - Decreased gene expressions of insulin signal molecules in canine hyperadrenocorticism. **Journal of Veterinary Medical Science**. . ISSN 13477439. 76:8 (2014) 1177–1182. doi: 10.1292/jvms.14-0033.
- 39: NELSON, Richard; COUTO, Guilherme - Disorders of the Endocrine Pancreas. Em NELSON, RICHARD *et al.* (Eds.) - **Small Animal Internal Medicine**. 6. ed. St. Louis, Missouri : Elsevier, 2019. ISBN 978-0-323-57014-5. p. 806–830.

- 40: MICELI, D. D.; PIGNATARO, O. P.; CASTILLO, V. A. - Concurrent hyperadrenocorticism and diabetes mellitus in dogs. **Research in Veterinary Science**. . ISSN 15322661. 115:2017) 2–12. doi: 10.1016/j.rvsc.2017.07.026.
- 41: SELMAN, Paulus J.; MOL, Jan A.; RUTTEMAN, Gerard R. - Progestin-Induced Growth Hormone Excess in the Dog Originates in the Mammary Gland. **Endocrinology**. 134:1 (1994) 287–292.
- 42: MORI, N. *et al.* - Predisposition for primary hyperlipidemia in Miniature Schnauzers and Shetland sheepdogs as compared to other canine breeds. **Research in Veterinary Science**. . ISSN 00345288. 88:3 (2010) 394–399. doi: 10.1016/j.rvsc.2009.12.003.
- 43: XENOULIS, Panagiotis G. *et al.* - Association of hypertriglyceridemia with insulin resistance in healthy Miniature Schnauzers. **JAVMA**. 238:8 (2011) 1011–1016. doi: 10.2460/javma.238.8.1011.
- 44: XENOULIS, Panagiotis G. *et al.* - Association Between Serum Triglyceride and Canine Pancreatic Lipase Immunoreactivity Concentrations in Miniature Schnauzers. **J Am Anim Hosp Assoc**. 46:4 (2010) 229–234. doi: 10.5326/0460229.
- 45: VERKEST, Kurt R. *et al.* - Evaluation of beta-cell sensitivity to glucose and first-phase insulin secretion in obese dogs. **AJRV**. 72:3 (2011) 357–366. doi: 10.2460/ajvr.72.3.357.
- 46: VERKEST, K. R. *et al.* - Spontaneously obese dogs exhibit greater postprandial glucose, triglyceride, and insulin concentrations than lean dogs. **Domestic Animal Endocrinology**. . ISSN 07397240. 42:2 (2012) 103–112. doi: 10.1016/j.domaniend.2011.10.002.
- 47: PÖPPL, Alan Gomes *et al.* - Canine diabetes mellitus risk factors: A matched case-control study. **Research in Veterinary Science**. . ISSN 15322661. 114:2017) 469–473. doi: 10.1016/j.rvsc.2017.08.003.
- 48: AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**. . ISSN 01495992. 37:SUPPL.1 (2014) 81–90. doi: 10.2337/dc14-S081.
- 49: FRACASSI, Federico *et al.* - Canine Diabetes Mellitus. Em ETTINGER, STEPHEN J.; FELDMAN, EDWARD C.; CÔTÉ, ETIENNE (Eds.) - **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 8. ed. St. Louis, Missouri : Elsevier, 2016. ISBN 978-0-323-31211-0. p. 4280–4301.

- 50: AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. **Diabetes Care**. . ISSN 19355548. 44:Suppl. 1 (2021) 15–33. doi: 10.2337/dc21-S002.
- 51: HEELEY, Angela M. *et al.* - Diabetes mellitus in dogs attending UK primary-care practices: frequency, risk factors and survival. **Canine Medicine and Genetics**. 7:6 (2020) 1–19. doi: 10.1186/s40575-020-00087-7.
- 52: YOON, Samuel *et al.* - Epidemiological study of dogs with diabetes mellitus attending primary care veterinary clinics in Australia. **Veterinary Record**. 187:3 (2020) 1–10. doi: 10.1136/vetrec-2019-105467.
- 53: FALL, Tove *et al.* - Diabetes Mellitus in a Population of 180,000 Insured Dogs: Incidence, Survival, and Breed Distribution. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 21:6 (2007) 1209–1216. doi: 10.1892/07-021.1.
- 54: GUPTILL, L.; GLICKMAN, L.; GLICKMAN, N. - Time trends and risk factors for diabetes mellitus in dogs: Analysis of Veterinary Medical Data Base records (1970-1999). **The Veterinary Journal**. . ISSN 10900233. 165:3 (2003) 240–247. doi: 10.1016/S1090-0233(02)00242-3.
- 55: DAVISON, Lucy - Diabetes mellitus in dogs. **In Practice**. . ISSN 20427689. 40:3 (2018) 82–92. doi: 10.1136/inp.k1399.
- 56: TRIVEDI, S. *et al.* - Sensitivity and Specificity of Canine Pancreas-Specific Lipase (cPL) and Other Markers for Pancreatitis in 70 Dogs with and without Histopathologic Evidence of Pancreatitis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 08916640. 25:6 (2011) 1241–1247. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00793.x.
- 57: MCCORD, K. *et al.* - A Multi-Institutional Study Evaluating the Diagnostic Utility of the Spec cPL™ and SNAP® cPL™ in Clinical Acute Pancreatitis in 84 Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 08916640. 26:4 (2012) 888–896. doi: 10.1111/j.1939-1676.2012.00951.x.
- 58: NEILSON-CARLEY, Shannon C. *et al.* - Specificity of a canine pancreas-specific lipase assay for diagnosing pancreatitis in dogs without clinical or histologic evidence of the disease. **AJVR**. 72:3 (2011) 302–307. doi: 10.2460/ajvr.72.3.302.
- 59: MANSFIELD, Caroline S.; ANDERSON, Garry A.; O'HARA, Amanda J. - Association between canine pancreatic-specific lipase and histologic exocrine pancreatic inflammation in dogs: Assessing specificity. **Journal of Veterinary Diagnostic**

**Investigation.** . ISSN 10406387. 24:2 (2012) 312–318. doi: 10.1177/1040638711433598.

60: GRACA, Roberta *et al.* - Validation and diagnostic efficacy of a lipase assay using the substrate 1,2-o-dilauryl-rac-glycero glutaric acid-(6-methyl resorufin)-ester for the diagnosis of acute pancreatitis in dogs. **Veterinary Clinical Pathology.** 34:1 (2005) 39–43. doi: 10.1111/j.1939-165x.2005.tb00007.x.

61: GOODBAND, Emily L. *et al.* - Validation of a commercial 1,2-o-dilauryl-rac-glycero glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester lipase assay for diagnosis of canine pancreatitis. **Veterinary Record Open.** . ISSN 20526113. 5:1 (2018) 1–5. doi: 10.1136/vetreco-2017-000270.

62: KOOK, P. H. *et al.* - Agreement of serum spec cPL with the 1,2-o-dilauryl-rac-glycero glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester (DGGR) lipase assay and with pancreatic ultrasonography in dogs with suspected pancreatitis. **Journal of Veterinary Internal Medicine.** . ISSN 19391676. 28:3 (2014) 863–870. doi: 10.1111/jvim.12334.

63: CRIDGE, H. *et al.* - Evaluation of SNAP cPL, Spec cPL, VetScan cPL Rapid Test, and Precision PSL Assays for the Diagnosis of Clinical Pancreatitis in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine.** . ISSN 19391676. 32:2 (2018) 658–664. doi: 10.1111/jvim.15039.

64: WESTERMARCK, Elias; WIBERG, Maria - Exocrine Pancreatic Insufficiency in the Dog: Historical Background, Diagnosis, and Treatment. **Topics in Companion Animal Medicine.** . ISSN 19389736. 27:3 (2012) 96–103. doi: 10.1053/j.tcam.2012.05.002.

65: DAVISON, Lucy J.; MOONEY, Carmel T.; PETERSON, Mark E. - Canine diabetes mellitus. Em MOONEY, CARMEL T.; PETERSON, MARK E. (Eds.) - **BSAVA manual of canine and feline endocrinology.** 4. ed. Gloucester : British Small Animal Veterinary Association, 2012. ISBN 978-1-905319-28-2. p. 116–131.

66: MILLER, Ellen - Long-term monitoring of the diabetic dog and cat. Clinical signs, serial blood glucose determinations, urine glucose, and glycated blood proteins. **The Veterinary clinics of North America: Small animal practice.** . ISSN 01955616. 25:3 (1995) 571–584. doi: 10.1016/S0195-5616(95)50054-3.

67: LOSTE, Araceli; MARCA, M. Carmen - Study of the Effect of Total Serum Protein and Albumin Concentrations on Canine Fructosamine Concentration. **Can. J. Vet. Res.** 63:3 (1999) 138–141.



- 68: REUSCH, C. E.; HABERER, B. - Evaluation of fructosamine in dogs and cats with hypo-or hyperproteinaemia, azotaemia, hyperlipidaemia and hyperbilirubinaemia. **The Veterinary Record**. 148:12 (2001) 370–376. doi: 10.1136/vr.148.12.370.
- 69: STRUBLE, A. L. *et al.* - Systemic hypertension and proteinuria in dogs with diabetes mellitus. **J Am Vet Med Assoc**. 213:6 (1998) 822–825.
- 70: MCGUIRE, Nancy C. *et al.* - Detection of Occult Urinary Tract Infections in Dogs With Diabetes Mellitus. **Journal of the American Animal Hospital Association**. 38:6 (2002) 541–544. doi: 10.5326/0380541.
- 71: WEESE, J. Scott *et al.* - International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats. **The Veterinary Journal**. . ISSN 15322971. 247:2019) 8–25. doi: 10.1016/j.tvjl.2019.02.008.
- 72: HESS, Rebecka S. *et al.* - Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993–1998). **JAVMA**. 217:8 (2000) 1166–1173. doi: 10.2460/javma.2000.217.1166.
- 73: MATTOON, John S.; NYLAND, Thomas G. - **Small Animal Diagnostic Ultrasound**. 3. ed. St. Louis, Missouri : Elsevier Saunders, 2015. ISBN 978-1-4160-4867-1.
- 74: O'BRIEN, Robert; BARR, Frances - **BSAVA Manual of Canine and Feline Abdominal Imaging**. 1. ed. [S.l.] : British Small Animal Veterinary Association, 2009. ISBN 978-1-905319-10-7.
- 75: GROOTERS, Amy M. *et al.* - Hepatic Abscesses Associated With Diabetes Mellitus in Two Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 8:3 (1994) 203–206. doi: 10.1111/j.1939-1676.1994.tb03216.x.
- 76: PENNINCK, Dominique; ANJOU, Marc-André D' - **Atlas of Small Animal Ultrasonography**. 2. ed. Oxford : Wiley Blackwell, 2015. ISBN 978-1-1183-5998-3.
- 77: FARRAR, E. T.; WASHABAU, R. .. J.; SAUNDERS, H. M. - Hepatic abscesses in dogs: 14 cases (1982-1994). **Journal of the American Veterinary Medical Association**. . ISSN 0003-1488. 208:2 (1996) 243–7.
- 78: SCHWARZ, Leslie A.; PENNINCK, Dominique G.; LEVEILLE-WEBSTER, Cynthia - Hepatic abscesses in 13 dogs: a review of the ultrasonographic findings, clinical

- data and therapeutic options. **Veterinary Radiology & Ultrasound**. 39:4 (1998) 357–365. doi: 10.1111/j.1740-8261.1998.tb01621.x.
- 79: GASCHEN, Lorrie - Update on Hepatobiliary Imaging. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. . ISSN 01955616. 39:3 (2009) 439–467. doi: 10.1016/j.cvsm.2009.02.005.
- 80: LORD, P. F.; WILKINS, R. J. - Emphysema of the Gall Bladder in a Diabetic Dog. 1972) 49–52. doi: 10.1111/j.1740-8261.1972.tb00637.x.
- 81: MERKEL, Lindsay Kate *et al.* - Clinicopathologic and microbiologic findings associated with emphysematous cystitis in 27 dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**. . ISSN 15473317. 53:6 (2017) 313–320. doi: 10.5326/JAAHA-MS-6722.
- 82: LIPPI, Ilaria *et al.* - Emphysematous cystitis: Retrospective evaluation of predisposing factors and ultrasound features in 36 dogs and 2 cats. **Canadian Veterinary Journal**. 60:2019) 514–518.
- 83: FUMEO, Martina; MANFREDI, Sabrina; VOLTA, Antonella - Emphysematous cystitis: review of current literature, diagnosis and management challenges. **Veterinary Medicine: Research and Reports**. Volume 10:2019) 77–83. doi: 10.2147/vmrr.s210463.
- 84: PALM, C. A. *et al.* - An investigation of the action of neutral Protamine hagedorn human analogue insulin in dogs with naturally occurring diabetes mellitus. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 08916640. 23:1 (2009) 50–55. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0249.x.
- 85: MAGGIORE, A. Della *et al.* - Efficacy of protamine zinc recombinant human insulin for controlling hyperglycemia in dogs with diabetes mellitus. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 08916640. 26:1 (2012) 109–115. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00861.x.
- 86: ELLIOTT, K. F. *et al.* - A diet lower in digestible carbohydrate results in lower postprandial glucose concentrations compared with a traditional canine diabetes diet and an adult maintenance diet in healthy dogs. **Research in Veterinary Science**. . ISSN 00345288. 93:1 (2012) 288–295. doi: 10.1016/j.rvsc.2011.07.032.
- 87: FLEEMAN, L. M.; RAND, J. S.; MARKWELL, P. J. - Lack of advantage of high-fibre, moderate-carbohydrate diets in dogs with stabilised diabetes. **Journal of Small**

- Animal Practice**. . ISSN 00224510. 50:11 (2009) 604–614. doi: 10.1111/j.1748-5827.2009.00817.x.
- 88: GAYET, C. *et al.* - Insulin resistance and changes in plasma concentration of TNF $\alpha$ , IGF1, and NEFA in dogs during weight gain and obesity. **J. Anim. Physiol. a. Anim. Nutr.** **8**: 88:3–4 (2004) 157–165. doi: 10.1111/j.1439-0396.2003.00473.x.
- 89: NISHIDA, Yuichiro *et al.* - Effect of Mild Exercise Training on Glucose Effectiveness in Healthy Men. **Diabetes Care**. 24:6 (2001) 1008–1013. doi: 10.2337/diacare.24.6.1008.
- 90: PHILLIPS, Stuart M. *et al.* - Increments in skeletal muscle GLUT-1 and GLUT-4 after endurance training in humans. **American Physiological Society**. 270:3 (1996) 456–462. doi: 10.1152/ajpendo.1996.270.3.E456.
- 91: MORI, Akihiro *et al.* - Comparison of glucose fluctuations between day- and night-time measured using a continuous glucose monitoring system in diabetic dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**. . ISSN 09167250. 75:1 (2013) 113–117. doi: 10.1292/jvms.12-0123.
- 92: SUCHOWERSKY, Natalie D. *et al.* - Comparison of glucose concentrations in canine whole blood, plasma, and serum measured with a veterinary point-of-care glucometer. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**. . ISSN 19434936. 33:4 (2021) 695–702. doi: 10.1177/10406387211019755.
- 93: BEAM, Stacy; CORREA, Maria T.; DAVIDSON, Michael G. - A retrospective-cohort study on the development of cataracts in dogs with diabetes mellitus: 200 cases. **Veterinary Ophthalmology**. 2:3 (1999) 169–172. doi: 10.1046/j.1463-5224.1999.00073.x.
- 94: NIESSEN, S. J. M. *et al.* - Evaluation of a Quality-of-Life Tool for Dogs with Diabetes Mellitus. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 08916640. 26:4 (2012) 953–961. doi: 10.1111/j.1939-1676.2012.00947.x.
- 95: RICHTER, Marianne; GUSCETTI, Franco; SPIESS, Bernhard - Aldose reductase activity and glucose-related opacities in incubated lenses from dogs and cats. **AJVR**. 63:11 (2002) 1591–1597. doi: 10.2460/ajvr.2002.63.1591.
- 96: LIM, Christine C. - Cornea. Em LIM, CHRISTINE C. (Ed.) - **Small Animal Ophthalmic Atlas and Guide**. 2. ed. Hoboken : Wiley-Blackwell, 2022. ISBN 978-1-118-68976-9. p. 188–196.

- 97: SIGLE, Kelly J.; NASISSE, Mark P. - Long-term complications after phacoemulsification for cataract removal in dogs: 172 cases (1995–2002). **JAVMA**. 228:1 (2006) 74–79. doi: 10.2460/javma.228.1.74.
- 98: APPEL, Sherry L. *et al.* - Evaluation of client perceptions concerning outcome of cataract surgery in dogs. **JAVMA**. 228:6 (2006) 870–875. doi: 10.2460/javma.228.6.870.
- 99: MORGAN, Megan J. *et al.* - Clinical peripheral neuropathy associated with diabetes mellitus in 3 dogs. **Can Vet J**. 49:6 (2008) 583–586.
- 100: HERRING, I. P.; PANCIERA, D. L.; WERRE, S. R. - Longitudinal prevalence of hypertension, proteinuria, and retinopathy in dogs with spontaneous diabetes mellitus. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 08916640. 28:2 (2014) 488–495. doi: 10.1111/jvim.12286.
- 101: PEIKES, Heather; MORRIS, Daniel O.; HESS, Rebecka S. - Dermatologic disorders in dogs with diabetes mellitus: 45 cases (1986–2000). **JAVMA**. 219:2 (2001) 203–208. doi: 10.2460/javma.2001.219.203.
- 102: NELSON, Richard; COUTO, Guilherme - Disorders of the Endocrine Pancreas. Em NELSON, RICHARD *et al.* (Eds.) - **Small Animal Internal Medicine**. 6. ed. St. Louis, Missouri : Elsevier, 2019. ISBN 978-0-323-57014-5. p. 840–847.
- 103: HUME, Daniel Z.; DROBATZ, Kenneth J.; HESS, Rebecka S. - Outcome of Dogs with Diabetic Ketoacidosis: 127 Dogs (1993–2003). **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 20:3 (2006) 547–555. doi: 10.1892/0891-6640(2006)20[547:oodwdk]2.0.co;2.
- 104: O'BRIEN, Mauria; ETTINGER, Stephen J.; FELDMAN, Edward C. - Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar Syndrome. Em ETTINGER, STEPHEN J.; FELDMAN, EDWARD C.; CÔTÉ, ETIENNE (Eds.) - **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 8. ed. St. Louis, Missouri : Elsevier, 2016. ISBN 78-0-323-31211-0. p. 1574–1583.
- 105: WANG, Kelly Y. *et al.* - Accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration of the liver and cytologic findings in dogs and cats: 97 cases (1990–2000). **JAVMA**. 224:1 (2004) 75–78. doi: 10.2460/javma.2004.224.75.
- 106: HALL-FONTE, Deborah L. *et al.* - Hepatocutaneous syndrome in Shih Tzus: 31 cases (1996–2014). **JAVMA**. 248:7 (2016) 802–813. doi: 10.2460/javma.248.7.802.

- 107: LOFTUS, John P. *et al.* - Clinical features and amino acid profiles of dogs with hepatocutaneous syndrome or hepatocutaneous-associated hepatopathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 19391676. 36:1 (2022) 97–105. doi: 10.1111/jvim.16259.
- 108: CUCCOVILLO, Alessandra; LAMB, Christopher R. - Cellular features of sonographic target lesions of the liver and spleen in 21 dogs and a cat. **Veterinary Radiology & Ultrasound**. 43:3 (2002) 275–278. doi: 10.1111/j.1740-8261.2002.tb01003.x.
- 109: O'BRIEN, R. T. *et al.* - Contrast harmonic ultrasound of spontaneous liver nodules in 32 dogs. **Veterinary Radiology and Ultrasound**. . ISSN 10588183. 45:6 (2004) 547–553. doi: 10.1111/j.1740-8261.2004.04094.x.
- 110: WHITELEY, Marcia B. *et al.* - Ultrasonographic Appearance of Primary and Metastatic Canine Hepatic Tumors A Review of 48 Cases. **J Ultrasound Med**. 8:11 (1989) 621–630. doi: 10.7863/jum.1989.8.11.621.
- 111: VAIL, David M.; THAMM, Douglas H.; LIPTAK, Julius M. - Hepatobiliary tumors. Em VAIL, DAVID M.; THAMM, DOUGLAS H.; LIPTAK, JULIUS M. (Eds.) - **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 6. ed. St. Louis, Missouri : Elsevier, 2020. ISBN 978-0-323-59496-7. p. 454–460.
- 112: LEELA-ARPORN, Rommaneeya *et al.* - Predictive factors of malignancy in dogs with focal liver lesions using clinical data and ultrasonographic features. **The Journal of Veterinary Medical Science**. 81:5 (2019) 1–25. doi: 10.1292/jvms.18-0673.
- 113: WARREN-SMITH, C. M. R. *et al.* - Lack of associations between ultrasonographic appearance of parenchymal lesions of the canine liver and histological diagnosis. **Journal of Small Animal Practice**. 53:3 (2012) 168–173. doi: 10.1111/j.1748-5827.2012.01184.x.
- 114: GUILLOT, Martin *et al.* - Can sonographic findings predict the results of liver aspirates in dogs with suspected liver disease? **Veterinary Radiology and Ultrasound**. . ISSN 10588183. 50:5 (2009) 513–518. doi: 10.1111/j.1740-8261.2009.01572.x.
- 115: MURAKAMI, Tsuyoshi; FEENEY, Daniel A.; BAHR, Katherine L. - Analysis of clinical and ultrasonographic data by use of logistic regression models for prediction of malignant versus benign causes of ultrasonographically detected focal liver lesions in dogs. **AJVR**. 73:6 (2012) 821–829. doi: 10.2460/ajvr.73.6.821.

- 116: BURTI, Silvia *et al.* - Contrast-enhanced ultrasound features of malignant focal liver masses in dogs. **Scientific Reports**. . ISSN 20452322. 10:1 (2020) 1–12. doi: 10.1038/s41598-020-63220-3.
- 117: NAKAMURA, Kensuke *et al.* - Contrast-enhanced ultrasonography for characterization of canine focal liver lesions. **Veterinary Radiology and Ultrasound**. . ISSN 10588183. 51:1 (2010) 79–85. doi: 10.1111/j.1740-8261.2009.01627.x.
- 118: REECE, Jonjo *et al.* - Hemorrhage and complications associated with percutaneous ultrasound guided liver biopsy in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 19391676. 34:6 (2020) 2398–2404. doi: 10.1111/jvim.15942.
- 119: MCKENNA, S. C.; CARPENTER, J. L. - Polycystic Disease of the Kidney and Liver in the Cairn Terrier. **Vet. Pathol.** 17:4 (1980) 436–442. doi: 10.1177/030098588001700405.
- 120: MCALOOSE, D. *et al.* - Polycystic kidney and liver disease in two related West Highland White Terrier litters. **Vet Pathol.** 35:1998) 77–81. doi: 10.1177/030098589803500110.
- 121: LAST, R. D. *et al.* - Congenital dilatation of the large and segmental intrahepatic bile ducts (Caroli's disease) in two Golden retriever littermates. **Journal of the South African Veterinary Association**. 77:4 (2006) 210–214. doi: 10.4102/jsava.v77i4.379.
- 122: CENTER, Sharon A. - Diseases of the Gallbladder and Biliary Tree. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. . ISSN 01955616. 39:3 (2009) 543–598. doi: 10.1016/j.cvsm.2009.01.004.
- 123: PAZZI, P. *et al.* - Biliary sludge: The sluggish gallbladder. **Digestive and Liver Disease**. . ISSN 15908658. 35:Suppl. 3 (2003) 39–45. doi: 10.1016/S1590-8658(03)00093-8.
- 124: TSUKAGOSHI, Taro *et al.* - Decreased gallbladder emptying in dogs with biliary sludge or gallbladder mucocele. **Veterinary Radiology and Ultrasound**. . ISSN 10588183. 53:1 (2012) 84–91. doi: 10.1111/j.1740-8261.2011.01868.x.
- 125: BESSO, J. G. *et al.* - Ultrasonographic appearance and clinical findings in 14 dogs with gallbladder mucocele. **Veterinary Radiology & Ultrasound**. 41:3 (2000) 261–271. doi: 10.1111/j.1740-8261.2000.tb01489.x.

- 126: CHOI, Jihye *et al.* - Comparison between ultrasonographic and clinical findings in 43 dogs with gallbladder mucoceles. **Veterinary Radiology and Ultrasound**. . ISSN 10588183. 55:2 (2014) 202–207. doi: 10.1111/vru.12120.
- 127: MESICH, M. L. L. *et al.* - Gall bladder mucoceles and their association with endocrinopathies in dogs: A retrospective case-control study. **Journal of Small Animal Practice**. . ISSN 00224510. 50:12 (2009) 630–635. doi: 10.1111/j.1748-5827.2009.00811.x.
- 128: AGUIRRE, Ale L. *et al.* - Gallbladder disease in Shetland Sheepdogs: 38 cases (1995–2005). **JAVMA**. 231:1 (2007) 79–88. doi: 10.2460/javma.231.1.79.
- 129: PIKE, Fred S. *et al.* - Gallbladder mucocele in dogs: 30 cases (2000–2002). **JAVMA**. 224:10 (2004) 1615–1622. doi: 10.2460/javma.2004.224.1615.
- 130: CREWS, Laura J. *et al.* - Clinical, ultrasonographic, and laboratory findings associated with gallbladder disease and rupture in dogs: 45 cases (1997–2007). **JAVMA**. 234:3 (2009) 359–366. doi: 10.2460/javma.234.3.359.
- 131: VRIESMAN, Adriaan C. Van Breda *et al.* - Diffuse gallbladder wall thickening: Differential diagnosis. **American Journal of Roentgenology**. . ISSN 0361803X. 188:2 (2007) 495–501. doi: 10.2214/AJR.05.1712.
- 132: HARRISON, J. L. *et al.* - Cholangitis and Cholangiohepatitis in Dogs: A Descriptive Study of 54 Cases Based on Histopathologic Diagnosis (2004–2014). **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 19391676. 32:1 (2018) 172–180. doi: 10.1111/jvim.14866.
- 133: TAMBORINI, A. *et al.* - Bacterial Cholangitis, Cholecystitis, or both in Dogs. **Journal of veterinary internal medicine**. . ISSN 19391676. 30:4 (2016) 1046–1055. doi: 10.1111/jvim.13974.
- 134: ALLAN, Frederik; WATSON, Penny J.; MCCALLUM, Katie E. - Clinical features and outcomes in 38 dogs with cholelithiasis receiving conservative or surgical management. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 0891-6640. 35:6 (2021) 2730–2742. doi: 10.1111/jvim.16284.
- 135: WARD, Patricia M. *et al.* - Cholelithiasis in the Dog: Prevalence, Clinical Presentation, and Outcome. **Journal of the American Animal Hospital Association**. . ISSN 0587-2871. 56:3 (2020) 152. doi: 10.5326/JAAHA-MS-7000.

- 136: PATNAIK, A. Kk *et al.* - Canine Bile Duct Carcinoma. **Vet. Pathol.** 18:4 (1981) 439–444. doi: 10.1177/030098588101800403.
- 137: CULLEN, John M. - Tumors of the Liver and Gallbladder. **Tumors in Domestic Animals.** 5:2017) 602–631. doi: 10.1002/9781119181200.ch14.
- 138: WILLARD, M. D.; DUNSTAN, R. W.; FAULKNER, J. - Neuroendocrine carcinoma of the gallbladder in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association.** . ISSN 0003-1488. 192:7 (1988) 926–8.
- 139: SAUNDERS, H. Mark; NEATH, Prudence J.; BROCKMAN, Daniel J. - B-mode and doppler ultrasound imaging of the spleen with canine splenic torsion: a retrospective evaluation. **Veterinary Radiology & Ultrasound.** 39:4 (1998) 349–353. doi: 10.1111/j.1740-8261.1998.tb01619.x.
- 140: HANSON, Jennifer A. *et al.* - Ultrasonographic appearance of splenic disease in 101 cats. **Veterinary Radiology & Ultrasound.** 42:5 (2001) 441–445. doi: 10.1111/j.1740-8261.2001.tb00967.x.
- 141: SATO, Amy F.; SOLANO, Mauricio - Ultrasonographic findings in abdominal mast cell disease: A retrospective study of 19 patients. **Veterinary Radiology and Ultrasound.** . ISSN 10588183. 45:1 (2004) 51–57. doi: 10.1111/j.1740-8261.2004.04008.x.
- 142: BALLEGEER, Elizabeth A. *et al.* - Correlation of ultrasonographic appearance of lesions and cytologic and histologic diagnoses in splenic aspirates from dogs and cats: 32 cases (2002–2005). **JAVMA.** 230:5 (2007) 690–696. doi: 10.2460/javma.230.5.690.
- 143: RAMIREZ, Sammy; DOUGLASS, James P.; ROBERTSON, Ian D. - Ultrasonographic features of canine abdominal malignant histiocytosis. **Veterinary Radiology & Ultrasound.** 43:2 (2002) 167–170. doi: 10.1111/j.1740-8261.2002.tb01664.x.
- 144: CRABTREE, Amanda C. *et al.* - Diagnostic accuracy of gray-scale ultrasonography for the detection of hepatic and splenic lymphoma in dogs. **Veterinary Radiology and Ultrasound.** . ISSN 10588183. 51:6 (2010) 661–664. doi: 10.1111/j.1740-8261.2010.01725.x.
- 145: BOOK, Alison P. *et al.* - Correlation of ultrasound findings, liver and spleen cytology, and prognosis in the clinical staging of high metastatic risk canine mast cell



- tumors. **Veterinary Radiology and Ultrasound**. . ISSN 10588183. 52:5 (2011) 548–554. doi: 10.1111/j.1740-8261.2011.01839.x.
- 146: DAY, M. J.; LUCKE, V. M.; PEARSON, H. - A review of pathological diagnoses made from 87 1 canine splenic biopsies. **Journal of Small Animal Practice**. 36:10 (1995) 426–433. doi: 10.1111/j.1748-5827.1995.tb02769.x.
- 147: JABARA, A. G.; MCLEODT, J. B. - A primary extraskeletal osteogenic sarcoma arising in the spleen of a dog. **Australian Veterinary Journal**. 66:1 (1989) 27–29. doi: 10.1111/j.1751-0813.1989.tb09709.x.
- 148: PATNAIK, A. K. - Canine Extraskeletal Osteosarcoma and Chondrosarcoma: a Clinicopathologic Study of 14 Cases. **Vet. Pathol.** 27:1 (1990) 46–55. doi: 10.1177/030098589002700107.
- 149: HENDRICK, M. J.; BROOKS, J. J.; BRUCE, E. H. - Six Cases of Malignant Fibrous Histiocytoma of the Canine Spleen. **Vet Pathol.** 29:4 (1992) 351–354. doi: 10.1177/030098589202900410.
- 150: SPLANGER, W. L.; KASS, P. H. - Pathologic and prognostic characteristics of splenomegaly in dogs due to fibrohistiocytic nodules: 98 cases. **Vet Pathol.** 35:6 (1998) 488–498. doi: 10.1177/030098589803500603.
- 151: SHERWOOD, J. Matthew *et al.* - Occurrence and clinicopathologic features of splenic neoplasia based on body weight: 325 dogs (2003-2013). **Journal of the American Animal Hospital Association**. . ISSN 15473317. 52:4 (2016) 220–226. doi: 10.5326/JAAHA-MS-6346.
- 152: SHARPLEY, Jenelle L. *et al.* - Color and power doppler ultrasonography for characterization of splenic masses in dogs. **Veterinary Radiology and Ultrasound**. . ISSN 10588183. 53:5 (2012) 586–590. doi: 10.1111/j.1740-8261.2012.01952.x.
- 153: SCHWARZ, Leslie A. *et al.* - Ultrasound corner canine splenic myelolipomas. **Veterinary Radiology & Ultrasound**. 42:4 (2001) 347–348. doi: 10.1111/j.1740-8261.2001.tb00951.x.
- 154: BRAGATO, Nathália; BORGES, Naida Cristina; FIORAVANTI, Maria Clorinda Soares - B-mode and Doppler ultrasound of chronic kidney disease in dogs and cats. **Veterinary Research Communications**. . ISSN 15737446. 41:4 (2017) 307–315. doi: 10.1007/s11259-017-9694-9.

- 155: KOCH, Meilys Camargo; TEIXEIRA, Márcio Aurélio; ALVES, Luis Cardoso - Análise comparativa entre a imagem ultrassonográfica renal e os valores de ureia e creatinina em 93 cães. **Veterinária em Foco**. 11:1 (2013) 75–81.
- 156: NOTOMI, Marcia Kikuyo *et al.* - Estudo retrospectivo de casos de insuficiência renal crônica em cães no período de 1999 a 2002. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**. 43:2006) 12–22.
- 157: PERONDI, Francesca *et al.* - How ultrasound can be useful for staging chronic kidney disease in dogs: Ultrasound findings in 855 cases. **Veterinary Sciences**. . ISSN 23067381. 7:157 (2020) 1–8. doi: 10.3390/vetsci7040147.
- 158: BURTI, Silvia *et al.* - Correlation between renal histopathology and renal ultrasound in dogs. **Research in Veterinary Science**. . ISSN 15322661. 129:2020) 1–23. doi: 10.1016/j.rvsc.2020.01.003.
- 159: MANNUCCI, T. *et al.* - Contrast enhancement ultrasound of renal perfusion in dogs with acute kidney injury. **Journal of Small Animal Practice**. . ISSN 17485827. 60:8 (2019) 471–476. doi: 10.1111/jsap.13001.
- 160: FORREST, Lisa J. *et al.* - Sonographic renal findings in 20 dogs with leptospirosis. **Veterinary Radiology & Ultrasound**. 39:4 (1998) 337–340. doi: 10.1111/j.1740-8261.1998.tb01617.x.
- 161: SCHULLER, S. *et al.* - European consensus statement on leptospirosis in dogs and cats. **Journal of Small Animal Practice**. . ISSN 17485827. 56:3 (2015) 159–179. doi: 10.1111/jsap.12328.
- 162: MANTIS, Panagiotis; LAMB, Christopher R. - Most dogs with medullary rim sign on ultrasonography have no demonstrable renal dysfunction. **Veterinary Radiology & Ultrasound**. 41:2 (2000) 164–166. doi: 10.1111/j.1740-8261.2000.tb01471.x.
- 163: HART, Daniel Vander *et al.* - Ultrasound appearance of the outer medulla in dogs without renal dysfunction. **Veterinary Radiology and Ultrasound**. . ISSN 10588183. 54:6 (2013) 652–658. doi: 10.1111/vru.12069.
- 164: ABRAHAM, L. A.; BECK, C.; SLOCOMBE, R. F. - Renal dysplasia and urinary tract infection in a Bull Mastiff puppy. **Aust Vet J**. 81:6 (2003) 336–339. doi: 10.1111/j.1751-0813.2003.tb11507.x.

- 165: SEILER, Gabriela S. *et al.* - Ultrasonographic findings in cairn terriers with preclinical renal dysplasia. **Veterinary Radiology and Ultrasound**. . ISSN 10588183. 51:4 (2010) 453–457. doi: 10.1111/j.1740-8261.2010.01674.x.
- 166: D'ANJOU, Marc André; BÉDARD, Agathe; DUNN, Marilyn E. - Clinical Significance Of Renal Pelvic Dilatation On Ultrasound In Dogs And Cats. **Veterinary Radiology and Ultrasound**. . ISSN 10588183. 52:1 (2011) 88–94. doi: 10.1111/j.1740-8261.2010.01729.x.
- 167: BOUILLON, J. *et al.* - Pyelonephritis in Dogs: Retrospective Study of 47 Histologically Diagnosed Cases (2005–2015). **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 19391676. 32:1 (2017) 249–259. doi: 10.1111/jvim.14836.
- 168: REICHLE, Jean K.; DIBARTOLA, Stephen P.; LÉVEILLÉ, Renée - Renal ultrasonographic and computed tomographic appearance, volume, and function of cats with autosomal dominant polycystic kidney disease. **Veterinary Radiology & Ultrasound**. 43:4 (2002) 368–373. doi: 10.1111/j.1740-8261.2002.tb01020.x.
- 169: BOEDEC, Kevin LE *et al.* - Pseudomembranous cystitis, an unusual condition associated with feline urine outflow obstruction: Four cases. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. . ISSN 1098612X. 13:8 (2011) 588–593. doi: 10.1016/j.jfms.2011.02.004.
- 170: PETITE, Audrey *et al.* - Radiographic and ultrasonographic findings of emphysematous cystitis in four nondiabetic female dogs. **Veterinary Radiology and Ultrasound**. . ISSN 10588183. 47:1 (2006) 90–93. doi: 10.1111/j.1740-8261.2005.00112.x.
- 171: FULKERSON, Christopher M.; KNAPP, Deborah W. - Management of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: A review. **Veterinary Journal**. . ISSN 15322971. 205:2 (2015) 217–225. doi: 10.1016/j.tvjl.2015.01.017.
- 172: PENNINCK, Dominique *et al.* - Diagnostic value of ultrasonography in differentiating enteritis from intestinal neoplasia in dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**. 44:5 (2003) 570–575. doi: 10.1111/j.1740-8261.2003.tb00509.x.
- 173: GASCHEN, Lorrie - Ultrasonography of Small Intestinal Inflammatory and Neoplastic Diseases in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. . ISSN 01955616. 41:2 (2011) 329–344. doi: 10.1016/j.cvsm.2011.01.002.

- 174: PENNINCK, D.; MATZ, M.; TIDWELL, A. - Ultrasonography of gastric ulceration in the dog. **Veterinary Radiology & Ultrasound**. 38:4 (1997) 308–312. doi: 10.1111/j.1740-8261.1997.tb00860.x.
- 175: BAEZ, J. L. *et al.* - Radiographic, ultrasonographic, and endoscopic findings in cats with inflammatory bowel disease of the stomach and small intestine: 33 cases (1990–1997). **Journal of the American Veterinary Medical Association**. . ISSN 0003-1488. 215:3 (1999) 349–54.
- 176: GASCHEN, Lorrie *et al.* - Comparison of ultrasonographic findings with clinical activity index (CIBDAI) and diagnosis in dogs with chronic enteropathies. **Veterinary Radiology and Ultrasound**. . ISSN 10588183. 49:1 (2008) 56–64. doi: 10.1111/j.1740-8261.2007.00318.x.
- 177: GASCHEN, Lorrie *et al.* - The effects of food intake and its fat composition on intestinal echogenicity in healthy dogs. **Veterinary Radiology and Ultrasound**. . ISSN 17408261. 57:5 (2016) 546–550. doi: 10.1111/vru.12384.
- 178: CITI, Simonetta *et al.* - Micronodular ultrasound lesions in the colonic submucosa of 42 dogs and 14 cats. **Veterinary Radiology and Ultrasound**. . ISSN 10588183. 54:6 (2013) 646–651. doi: 10.1111/vru.12077.
- 179: JAEGER, Jordan Q. *et al.* - Combined use of ultrasonography and contrast enhanced computed tomography to evaluate acute necrotizing pancreatitis in two dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**. 44:1 (2003) 72–79. doi: 10.1111/j.1740-8261.2003.tb01453.x.
- 180: MURAKAMI, Masahiro *et al.* - Ultrasonographic features of presumed gastric wall edema in 14 dogs with pancreatitis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 19391676. 33:3 (2019) 1260–1265. doi: 10.1111/jvim.15507.
- 181: PUCCINI LEONI, Federico *et al.* - Ultrasonographic monitoring in 38 dogs with clinically suspected acute pancreatitis. **Veterinary Sciences**. . ISSN 23067381. 7:4 (2020). doi: 10.3390/vetsci7040180.
- 182: PENNINCK, Dominique G. *et al.* - Ultrasonographic evaluation of gastrointestinal diseases in small animals. **Veterinary Radiology**. 31:3 (1990) 134–141. doi: 10.1111/j.1740-8261.1990.tb01852.x.

- 183: WATSON, P. J. *et al.* - Observational study of 14 cases of chronic pancreatitis in dogs. **Veterinary Record**. . ISSN 00424900. 167:25 (2010) 968–976. doi: 10.1136/vr.c4912.
- 184: MYERS, Nathaniel C.; PENNINCK, Dominique G. - Ultrasonographic diagnosis of gastrointestinal smooth muscle tumors in the dog. **Veterinary Radiology & Ultrasound**. 35:5 (1994) 391–397. doi: 10.1111/j.1740-8261.1994.tb02059.x.
- 185: PENNINCK, Dominique G. *et al.* - Ultrasonography of alimentary lymphosarcoma in the cat. **Veterinary Radiology & Ultrasound**. 35:4 (1994) 299–304. doi: 10.1111/j.1740-8261.1994.tb02045.x.
- 186: LARSON, Martha Moon; BILLER, David S. - Ultrasound of the Gastrointestinal Tract. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. . ISSN 01955616. 39:4 (2009) 747–759. doi: 10.1016/j.cvsm.2009.04.010.
- 187: KASER-HOTZ, Barbara; HAUSER, Beat; ARNOLD, Pierre - Ultrasonographic findings in canine gastric neoplasia in 13 patients. **Veterinary Radiology & Ultrasound**. 37:1 (1996) 51–56. doi: 10.1111/j.1740-8261.1996.tb00812.x.
- 188: MANCZUR, F.; VOROS, K. - Gastrointestinal ultrasonography of the dog: a review of 265 cases (1996-1998). **Acta Veterinaria Hungarica**. 48:1 (2000) 9–21. doi: 10.1556/AVet.48.2000.1.2.
- 189: HECHT, Silke; HENRY, George - Sonographic Evaluation of the Normal and Abnormal Pancreas. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**. . ISSN 10962867. 22:3 (2007) 115–121. doi: 10.1053/j.ctsap.2007.05.005.
- 190: CRIDGE, Harry *et al.* - Association between abdominal ultrasound findings, the specific canine pancreatic lipase assay, clinical severity indices, and clinical diagnosis in dogs with pancreatitis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 19391676. 34:2 (2020) 636–643. doi: 10.1111/jvim.15693.
- 191: FRENCH, John M. *et al.* - Computed tomographic angiography and ultrasonography in the diagnosis and evaluation of acute pancreatitis in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 19391676. 33:1 (2019) 79–88. doi: 10.1111/jvim.15364.
- 192: RADEMACHER, Nathalie *et al.* - Contrast-enhanced ultrasonography of the pancreas in healthy dogs and in dogs with acute pancreatitis. **Veterinary Radiology and Ultrasound**. . ISSN 17408261. 57:1 (2016) 58–64. doi: 10.1111/vru.12285.

- 193: GORI, E. *et al.* - Evaluation of C-reactive protein/albumin ratio and its relationship with survival in dogs with acute pancreatitis. **New Zealand Veterinary Journal**. . ISSN 11760710. 68:6 (2020) 345–348. doi: 10.1080/00480169.2020.1780995.
- 194: SAUNDERS, H. Mark *et al.* - Ultrasonographic findings in cats with clinical, gross pathologic, and histologic evidence of acute pancreatic necrosis: 20 cases (1994–2001). **JAVMA**. 221:12 (2002) 1724–1730. doi: 10.2460/javma.2002.221.1724.
- 195: WILKINSON, Ashley R. *et al.* - Bile duct obstruction associated with pancreatitis in 46 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 19391676. 34:5 (2020) 1794–1800. doi: 10.1111/jvim.15879.
- 196: HARDWICK, Joshua J. *et al.* - Prevalence of ultrasonographic gastrointestinal wall changes in dogs with acute pancreatitis: A retrospective study (2012-2020). **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 19391676. 36:3 (2022) 947–956. doi: 10.1111/jvim.16414.
- 197: PELLIGRA, Tina *et al.* - Ultrasonographic Findings of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Dogs. **Veterinary Sciences**. . ISSN 23067381. 9:8 (2022) 1–12. doi: 10.3390/vetsci9080407.
- 198: FELDMAN, Edward C.; NELSON, Richard W. - Hypothyroidism. Em FELDMAN, EDWARD C.; NELSON, RICHARD W. (Eds.) - **Canine and feline endocrinology and reproduction**. 3. ed. St. Louis, Missouri : Elsevier Saunders, 2004. ISBN 9781455757244. p. 394–439.
- 199: PÉREZ-ALENZA, Dolores *et al.* - Hyperadrenocorticism in Dogs. Em ETTINGER, STEPHEN J.; FELDMAN, EDWARD C.; CÔTÉ, ETIENNE (Eds.) - **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 8. ed. St. Louis, Missouri : Elsevier, 2016. ISBN 78-0-323-31211-0. p. 4343–4389.
- 200: BENNAIM, Michael; SHIEL, Robert E.; MOONEY, Carmel T. - Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 1: Pathophysiology, aetiology, clinical and clinicopathological features. **Veterinary Journal**. . ISSN 15322971. 252:(2019) 1–8. doi: 10.1016/j.tvjl.2019.105342.
- 201: BARTHEZ, Paul Y.; NYLAND, Thomas G.; FELDMAN, Edward C. - Ultrasonography of the adrenal glands in the dog, cat, and ferret. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**. . ISSN 01955616. 28:4 (1998) 869–885. doi: 10.1016/S0195-5616(98)50082-4.

- 202: BENCHEKROUN, G. *et al.* - Ultrasonography criteria for differentiating ACTH dependency from ACTH independency in 47 dogs with hyperadrenocorticism and equivocal adrenal asymmetry. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. . ISSN 08916640. 24:5 (2010) 1077–1085. doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0559.x.
- 203: GROOTERS, Amy M. *et al.* - Ultrasonographic Characteristics of the Adrenal Glands in Dogs With Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism: Comparison With Normal Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 10:3 (1996) 110–115. doi: 10.1111/j.1939-1676.1996.tb02041.x.
- 204: GOULD, S. M. *et al.* - Use of endogenous ACTH concentration and adrenal ultrasonography to distinguish the cause of canine hyperadrenocorticism. **Journal of Small Animal Practice**. 42:3 (2001) 113–121. doi: 10.1111/j.1748-5827.2001.tb02007.x.
- 205: CHOI, Jihye; KIM, Hyunwook; YOON, Junghee - Ultrasonographic Adrenal Gland Measurements in Clinically Normal Small Breed Dogs and Comparison with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. **J. Vet. Med. Sci.** 73:8 (2011) 985–989. doi: 10.1292/jvms.10-0479.
- 206: BESSO, Juliette G.; PENNINCK, Dominique G.; GLIATTO, John M. - Retrospective ultrasonographic evaluation of adrenal lesions in 26 dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**. 38:6 (1997) 448–455. doi: 10.1111/j.1740-8261.1997.tb00870.x.
- 207: HOERAUF, Angelika; CLAUDIA REUSCH, DVM - Ultrasonographic Characteristics of Both Adrenal Glands in 15 Dogs With Functional Adrenocortical Tumors. **J Am Anim Hosp Assoc**. 35:3 (1999) 193–199. doi: 10.5326/15473317-35-3-193.
- 208: PAGANI, Elena *et al.* - Ultrasonographic features of adrenal gland lesions in dogs can aid in diagnosis. **BMC Veterinary Research**. . ISSN 17466148. 12:1 (2016) 1–9. doi: 10.1186/s12917-016-0895-1.
- 209: COOK, Audrey K.; SPAULDING, Kathy A.; EDWARDS, John F. - Clinical findings in dogs with incidental adrenal gland lesions determined by ultrasonography: 151 cases (2007–2010). **JAVMA**. 244:10 (2014) 1181–1185. doi: 10.2460/javma.244.10.1181.

- 210: PLATT, Simon R. *et al.* - Pheochromocytoma in the Vertebral Canal of Two Dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**. 34:5 (1998) 365–371. doi: 10.5326/15473317-34-5-365.
- 211: DAVIS, Mary K.; SCHOCHET, Rachel A.; WRIGLEY, Robert - Ultrasonographic identification of vascular invasion by adrenal tumors in dogs. **Veterinary Radiology and Ultrasound**. . ISSN 10588183. 53:4 (2012) 442–445. doi: 10.1111/j.1740-8261.2011.01911.x.
- 212: FRIEDRICH-RUST, Mireen *et al.* - Contrast-enhanced sonography of adrenal masses: Differentiation of adenomas and nonadenomatous lesions. **American Journal of Roentgenology**. . ISSN 0361803X. 191:6 (2008) 1852–1860. doi: 10.2214/AJR.07.3565.
- 213: DIEZ-BRU, Natalia *et al.* - Ultrasonographic appearance of ovarian tumors in 10 dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**. 39:3 (1998) 226–233. doi: 10.1111/j.1740-8261.1998.tb00345.x.
- 214: ARLT, S. P.; HAIMERL, P. - Cystic ovaries and ovarian neoplasia in the female dog – a systematic review. **Reproduction in Domestic Animals**. . ISSN 14390531. 51:Suppl. 1 (2016) 3–11. doi: 10.1111/rda.12781.
- 215: PATSIKAS, Michail *et al.* - Radiographic and ultrasonographic findings of uterine neoplasms in nine dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**. . ISSN 15473317. 50:5 (2014) 330–337. doi: 10.5326/JAAHA-MS-6130.
- 216: WINTER, Matthew D.; LOCKE, Jennifer E.; PENNINCK, Dominique G. - Imaging diagnosis - Urinary obstruction secondary to prostatic lymphoma in a young dog. **Veterinary Radiology and Ultrasound**. . ISSN 10588183. 47:6 (2006) 597–601. doi: 10.1111/j.1740-8261.2006.00193.x.
- 217: CUNTO, Marco *et al.* - Clinical approach to prostatic diseases in the dog. **Reproduction in Domestic Animals**. . ISSN 14390531. 54:6 (2019) 815–822. doi: 10.1111/rda.13437.
- 218: LIPTAK, Julius M. *et al.* - Retroperitoneal sarcomas in dogs: 14 cases (1992–2002). **JAVMA**. 224:9 (2004) 1471–1477. doi: 10.2460/javma.2004.224.1471.
- 219: MONTEIRO, Carolina B.; O'BRIEN, Robert T. - A retrospective study on the sonographic findings of abdominal carcinomatosis in 14 cats. **Veterinary Radiology and Ultrasound**. . ISSN 10588183. 45:6 (2004) 559–564. doi: 10.1111/j.1740-8261.2004.04096.x.



- 220: SCHWARZ, Tobias *et al.* - Nodular fat necrosis in the feline and canine abdomen. **Veterinary Radiology & Ultrasound**. 41:4 (2000) 335–339. doi: 10.1111/j.1740-8261.2000.tb02083.x.
- 221: BOYSEN, Søren R.; TIDWELL, Amy S.; PENNINCK, Dominique G. - Ultrasonographic findings in dogs and cats with gastrointestinal perforation. **Veterinary Radiology & Ultrasound**. 44:5 (2003) 556–564. doi: 10.1111/j.1740-8261.2003.tb00507.x.
- 222: CULP, William T. N. *et al.* - Primary bacterial peritonitis in dogs and cats: 24 cases (1990–2006). **JAVMA**. 234:7 (2009) 906–913. doi: 10.2460/javma.234.7.906.