

**UNIVERSIDADE CAMILO CASTELO BRANCO**

**REGINA BAYLÃO SEABRA E MOURA**

**COMORBIDADES RELACIONADAS AO DIABETES MELITO**

**SÃO PAULO  
2019**

**REGINA BAYLÃO SEABRA E MOURA**

**COMORBIDADES RELACIONADAS AO DIABETES MELITO**

Trabalho monográfico apresentado à UNICASTELO como requisito parcial para obtenção do título de pós-graduação lato sensu em Endocrinologia e Metabologia de Pequenos Animais.

**Orientação:** Profa. Dra. Ingrid Bueno

**SÃO PAULO  
2019**

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da Universidade Brasil,  
com os dados fornecidos pelo (a) autor (a).**

S445c SEABRA E MOURA, Regina Baylão.  
Comorbidades relacionadas à diabetes melito / Regina Baylão Seabra  
e Moura – São Paulo: Universidade Camilo Castelo Branco, 2019.  
49 f. il. color.

Trabalho monográfico apresentado à UNICASTELO como requisito  
parcial para obtenção do título de pós-graduação *Lato Sensu* em  
Endocrinologia e Metabologia de Pequenos Animais.

Orientação: Profa. Dra. Ingrid Bueno.

1. Diabetes melito. 2. Pâncreas. 3. Complicações. 4. Comorbidades.  
I. Bueno, Ingrid. II. Título.

CDD 636.701

**COMORBIDADES RELACIONADAS À DIABETES MELITO**

**REGINA BAYLÃO SEABRA E MOURA**

**APROVADA EM**     /    /    

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Ingrid Bueno Ataíde  
Orientadora

---

Prof. (Nome do professor avaliador) Afiliações

---

Prof. (Nome do professor avaliador) Afiliações

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu marido Ricardo Wagner, por ser o pilar que me sustentou até hoje, sempre me contemplando com seu amor verdadeiro, amizade, carinho, compreensão e por me fazer acreditar que esse sonho era possível, estando ao meu lado nos momentos importantes da minha vida e ajudando a trilhar esse caminho. Sem o seu carinho e sacrifício não seria possível concretizar este sonho;

Aos meus pais, Ariene e José Baylão, pela formação moral e o amor sempre presente em minha vida;

À minha professora e amiga Dr<sup>a</sup>. Ingrid Bueno Atayde, que ocupa um lugar especial no meu coração, participando dessa etapa da minha vida desde o primeiro momento que a conheci até hoje. Sinto-me privilegiada por tê-la como espelho e seguirei minha vida profissional baseada nos seus ensinamentos;

A todos os animais que involuntariamente ou através de sua doença nos emprestaram seus corpos para que pudéssemos aprender e assim poder trazer alívio para muitos outros.

A Qualittas, pela oportunidade de realização do Curso de Especialização em Endocrinologia Veterinária;

À Deus e à minha guia espiritual Iemanjá, por terem iluminado o meu caminho, me trazendo até aqui;

Aos funcionários da Qualittas pela dedicação, amizade e companhia durante todos os módulos.

## RESUMO

A Diabetes Melito (DM) é uma doença endócrina do pâncreas causada secundariamente pela destruição das células beta nas ilhotas pancreáticas que compromete o metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas, causada pela deficiência absoluta ou relativa de insulina e conseqüentemente hiperglicemia persistente. Os sinais clínicos mais comuns são poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso. Atualmente é a segunda doença endócrina mais comum em cães e pode se fatal se não tratada. O objetivo desse trabalho é mostrar a importância do diagnóstico e tratamento no início da doença. Em conclusão, a intervenção em pacientes com pré-diabetes é importante na prevenção primária do DM e suas complicações crônicas e existe a necessidade de que os tutores sejam adequadamente orientados a adotarem medidas no estilo de vida do animal, que efetivem o retardo ou previnam a DM.

**Palavras-chave:** Diabetes melito. Pâncreas. Complicações. Comorbidades.

## **ABSTRACT**

Diabetes Melito (DM) is an endocrine disease of the pancreas caused by the destruction of beta cells in pancreatic islets that compromises the metabolism of carbohydrates, fats and proteins caused by absolute or relative insulin deficiency and consequently persistent hyperglycemia. The most common clinical signs are polyuria, polydipsia, polyphagia, and weight loss. It is currently the second most common endocrine disease in dogs and can be fatal if left untreated. The aim of this study is to show how important it is the early diagnosis and treatment. In conclusion, intervention in patients with pre-diabetes is important in the primary prevention of DM and its chronic complications and there is a need for tutors to be appropriately oriented to adopt measures in the animal's lifestyle, to delay or prevent DM.

**Keywords:** Diabetes melito. Pâncreas. Complications. Comorbidities.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**Ach** – Acetilcolina

**AGL** – Ácidos Graxos Livres

**ATP** – Trifosfato de Adenosina

**CAD** – Cetoacidose Diabética

**DM** – Diabetes Melitos

**DMID** – Diabetes Melitos Insulino-Dependente

**DMIND** – Diabetes Melitos Insulino Não Dependente

**GI** – Gastrointestinal

**GH** – Hormônio do Crescimento

**GK** – Glucokinase

**GLP-1 e 2** – Peptídeos-1 e 2 Semelhantes ao Glucagon

**GLUT2** – Glucose Transportador 2

**GLc-6P** – Glicose 6 Fosfato

**ITU** – Infecção do Trato Urinário

**NO** – Óxido Nítrico

**PA** – Pressão Arterial

**PP** – Polipeptídeos Pancreático

**VFA** – Ácidos Graxos Voláteis



## LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

<b>Figura 1</b> – Pâncreas de um cão (vista dorsal).....	13
<b>Figura 2</b> – A insulina e o glucagon são secretados diretamente no sangue portal.....	15
<b>Figura 3</b> – Efeitos da diminuição brusca de insulina sobre o metabolismo.....	22
<b>Figura 4</b> – Início de catarata em um cão diabético.....	27
<b>Figura 5</b> – Catarata em estágio avançado em cão diabético.....	27
<b>Figura 6</b> – Gato diabético com posição plantígrada.....	30

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Tipos de insulina utilizados em animais de companhia .....	25
--	----

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	1
2 ANATOMIA.....	2
3 FISILOGIA .....	3
4 SÍNTESE E SECREÇÃO DA INSULINA .....	5
4.1 Mecanismo de ação da insulina .....	6
4.2 Efeito da insulina sobre o fígado, músculo e tecido adiposo.....	7
4.3 Degradação da insulina.....	8
5 GLUCAGON (SÍNTESE, METABOLISMO E DEGRADAÇÃO).....	8
5.1 Efeitos do Glucagon sobre o Fígado .....	8
5.2 Efeito do Glucagon sobre o Tecido Extra Hepático.....	9
5.3 Relação Insulina:Glucagon.....	9
6 SOMASTOTATINA.....	9
6.1 Síntese .....	9
7 FISIOPATOGENIA .....	10
8 EXAME FÍSICO .....	12
9 DIAGNÓSTICO.....	13
10 TRATAMENTO .....	14
11 COMPLICAÇÕES .....	16
11.1 Catarata.....	16
11.2 Nefropatia Diabética .....	18
11.2 Hipertensão Arterial Sistêmica.....	18
11.3 Neuropatia Diabética .....	19
12 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	320
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	321

## 1 INTRODUÇÃO

O Diabetes melito (DM) é uma doença do pâncreas endócrino, caracterizado por hiperglicemia persistente que é o resultado de deficiência absoluta ou relativa de insulina. Esse distúrbio endócrino é a segunda doença endócrina mais comum nos cães, ao passo que o diabetes melito não insulino dependente (DMNID) e a diabetes transitória ou reversível são raramente diagnosticadas em cães, segundo Mooney e Peterson (2009). Ao contrário dos gatos, a maioria dos cães são insulino dependente no momento do diagnóstico (ENGELKING, 2010). O histórico de quase todos os cães diabéticos incluem poliúria, polidipsia, perda de peso e ocasionalmente cegueira (NELSON E COUTO, 2015).

As raças mais predispostas a DM são as de porte pequeno, a saber, Dachshund e Poodle, porém todas podem ser afetadas. Há ainda raças com riscos reduzidos, como Cocker spaniel, Collie e Boxer. Em geral a DM inicia-se entre 8 e 9 anos, as fêmeas tanto intactas quanto castradas apresentam de duas a quatro vezes mais chance de ter a doença do que os machos, ao contrário dos felinos, em que os machos são mais predispostos à doença (ENGELKING, 2010). Determinados fatores potenciais predispõem à DM, entre eles estão a destruição imunomediada das células beta, genético, ambientais como agente infecciosos, doenças insulino antagonistas, drogas, obesidade – que induz a resistência insulínica – e a pancreatite causa a destruição de células beta (MOONEY e PETERSON, 2009). A obesidade, a vida sedentária e a maior expectativa de vida estão entre os principais fatores ligados ao aumento do DM (PÖPPL et al, 2005).

A deficiência de insulina causa manifestações variáveis em decorrência do aumento da glicemia e frequentemente envolvem os sistemas urinários, gastrintestinal (GI), neural e dermatológico. Os sintomas mais comuns são poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso (MACINTIRE et al, 2007).

O DM surge por duas rotas etiológicamente distintas, a primeira é a destruição imunomediada das células beta pancreáticas e, geralmente, o paciente necessita de reposição terapêutica de insulina. Essa é a forma Diabetes melito insulino dependente (DMID); a segunda é uma combinação de alterações na sensibilidade e secreção de

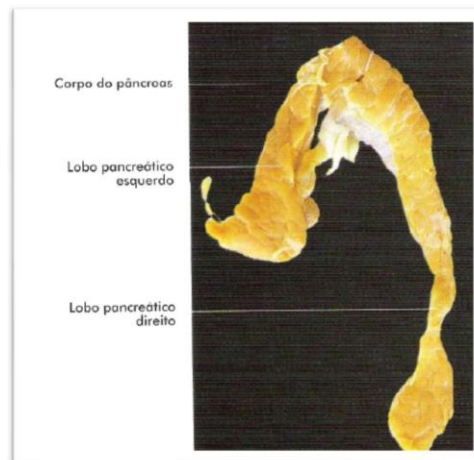
insulina, que pode ser tratada com hipoglicemiantes orais – essa é a forma DMIND (ENGELKING, 2010).

## **2 ANATOMIA**

O pâncreas é um órgão do aparelho digestório que possui funções digestivas e secretoras de hormônios, os principais são a insulina e o glucagon, que são fundamentais na regulação e metabolismo da glicose, lipídeos e proteínas. Outros produtos similares a hormônios são secretados pelo pâncreas, como amilina, somatostatina e polipeptídio pancreático (GUYTON, 2002) e pancreastatina (ENGELKING, 2010).

O pâncreas se forma no aparelho digestório a partir do desenvolvimento do anel hepatopancreático, permanece em contraposição ao fígado e na porção cranial do duodeno, fixado no mesoduodeno e mesogástrico dorsal. Ele tem a forma de “U” aberto caudalmente, onde passa a veia porta (Fig.1). No parênquima pancreático endócrino, encontra-se as ilhotas pancreáticas que representam a parte endócrina do pâncreas, com a função de secretar os hormônios: insulina, glucagon e somatostatina (KÖONING e LIEBICH), 2002). O pâncreas é uma glândula relativamente pequena se comparada ao fígado, mas desempenha papéis de extrema importância por ser uma glândula exócrina e endócrina ao mesmo tempo (COELHO, 2002). Histologicamente o pâncreas é pequeno, pálido e de textura frouxa (SANTOS; ALESSI, 2011).

**FIGURA 1.** Pâncreas de um cão (vista Dorsal)



**Fonte:** KÖNIG E LIEBICH, 2002.

### 3 FISIOLOGIA

O pâncreas é composto por dois principais tecidos, os ácinos que secretam suco digestivo no duodeno e as ilhotas de Langerhans, que segundo Engelking (2010), é denominado de pâncreas endócrino e estão dispersas por toda porção endócrina da glândula. Essas ilhotas são responsáveis pela secreção de insulina e glucagon diretamente no sangue. Essas ilhotas estão organizadas em torno de pequenos capilares no interior dos quais são secretados seus hormônios (GUYTON, 2002). As ilhotas são constituídas por quatro tipos de células: as células alfa, que correspondem a 20% do total e secretam glucagon e estão localizadas na periferia; as células beta, que secretam insulina e compreendem 80% das ilhotas e estão localizadas centralmente; as células delta, localizadas entre as células alfa e beta e em um número bastante reduzido, secretam somatostatina e as células F (ou células PP), localizadas principalmente nas ilhotas do lobo posterior, recebem suprimentos sanguíneos diferentes e secretam polipeptídeos pancreáticos (PP) (ENGELKING, 2010).

A insulina e o glucagon são secretados diretamente no sangue portal, sendo assim o fígado o primeiro órgão a sentir os efeitos desses hormônios, como pode ser observado na Figura 2 (ENGELKING, 2010). A insulina é o principal hormônio envolvido no armazenamento de energia, sua ação se opõe aos hormônios glucagon,

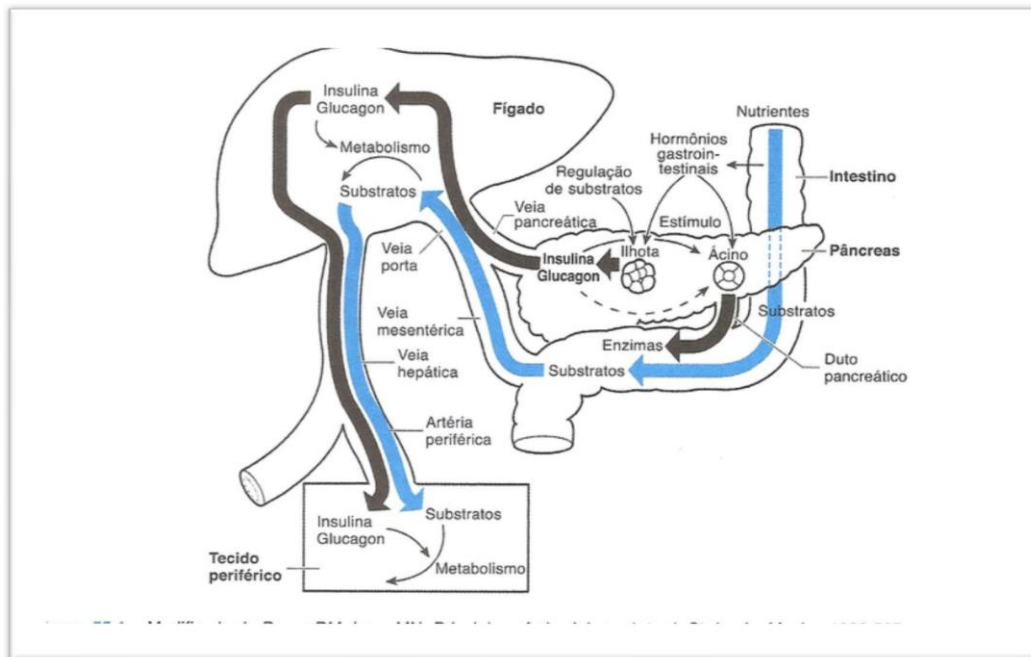
cortisol, hormônio do crescimento (GH) e adrenalina, e propicia a utilização de glicose pelo músculo esquelético e tecido adiposo, e também o metabolismo periférico dos cetoácidos (DIBARTOLA, 2007). À ausência da insulina cada um deles age no seu tecido sensível a insulina (fígado, músculo e tecido adiposo) liberando nutrientes ricos em energia na forma de glicose, lactato, aminoácidos e/ou ácidos graxos livres (AGL). Outros produtos produzidos pelas ilhotas, que ajudam na regulação metabólica, semelhantes a hormônios são a somatostatina, PP, pancreastatina e amilina (ENGELKING, 2010).

O fígado tem um importante papel no armazenamento de glicose na forma de glicogênio, síntese de triglicerídeos a partir de ácidos graxos (AG) e glicose, como na conversão de nutrientes em formas facilmente utilizadas pelas células. A glicose é oxidada em quase todas as células e é fonte primária de energia na falta de mitocôndrias (ENGELKING, 2010).

A entrada de nutrientes no trato gastrointestinal e seus hormônios estimulam a secreção de insulina e glucagon diretamente no sangue portal, coordenados com a secreção de enzimas pancreáticas exócrinas. Dentro do fígado esses hormônios atuam como segundo mensageiro ativando diferentes enzimas hepáticas, afetando o substrato ingerido. Os hormônios (principalmente insulina) passam pelo fígado como substratos digeridos, fazendo um feedback negativo nas ilhotas pancreáticas, modulando a secreção de insulina e glucagon (ENGELKING, 2010).

As ilhotas são mais vascularizadas do que o tecido pancreático exócrino permitindo que o fluxo sanguíneo vá do centro da ilhota para periferia, fazendo com que a insulina iniba a liberação de glucagon e levando o sangue das ilhotas para veia porta hepática. O tecido das ilhotas é bastante innervado pelo sistema nervoso autônomo, com a ativação parassimpática aumentando simultaneamente a produção de glucagon e insulina, enquanto a ativação simpática aumenta a produção de insulina e diminui a de glucagon (ENGELKING, 2010).

**FIGURA 2.** A insulina e o glucagon são secretados diretamente no sangue portal. Assim o fígado é normalmente o primeiro órgão que sente o efeito desses hormônios.



**Fonte:** ENGELKING, 2010.

#### 4 SÍNTESE E SECREÇÃO DA INSULINA

A insulina é sintetizada como uma grande molécula. Ela é clivada a partir da pró-insulina em grânulos secretores, formando duas moléculas, a insulina e o peptídeo

C. O peptídeo C é liberado em quantidades equimolares junto com a insulina, servindo como marcador da produção de insulina pelas células.

A insulina é uma proteína composta de 2 cadeias que são ligadas por 2 pontes de dissulfeto. A liberação da insulina a partir das células beta pancreáticas depende de diferentes variáveis nutricionais, neurais, parácrinas e endócrinas. Vários aminoácidos essenciais (arginina, lisina, leucina, ácidos graxos voláteis (VFA) e corpos cetônicos) também exercem influência estimuladora (ENGELKING, 2010).

O maior estímulo para liberação da insulina pelas células beta é a glicose. Uma concentração adequada de íons cálcio nos fluidos extracelulares é necessária para liberação de insulina (ZACHARY; McGAVIN, 2013). A glicose entra nas células



beta pancreáticas através do receptor do transportador de glicose 2 (GLUT 2) que é independente da insulina. Uma vez dentro da célula beta, a glicose é imediatamente fosforilada á glicose 6 fosfato (Glc – 6P) pela glicocquinase (GK), os metabólitos intracelulares de Glc – 6P, os aminoácidos, VFA e os corpos cetônicos entram nas células beta pancreáticas e aumentam a relação trifosfato difosfato de adenosina intracelular, tornando assim trifosfato de adenosina (ATP) disponível para facilitar a liberação de insulina. Normalmente há polarização da membrana pelo efluxo de K<sup>+</sup> pelas células beta que impedem a entrada de Ca<sup>2+</sup> pelo fechamento dos canais de cálcio. No entanto acredita-se que quando a glicose e outros secretagogos entram nas células beta, fatores metabólicos produzido pelo ATP, como por via catabólica intermediária primária, inibam o efluxo de K<sup>+</sup>, despolarizando as células e permitindo a entrada de Ca<sup>2+</sup>, conforme aumentam os níveis de Ca<sup>2+</sup> intra celular as vesículas secretoras contendo insulina ligadas a microtúbulos são expelidas (HABER et al.,2001).

As células beta também são fortemente controladas pelos neurotransmissores, agentes parácrinos e hormônios circulantes. As catecolaminas inibem sua liberação via receptor alfa2-adrenérgico e estimulam via receptor beta2- adrenérgico. A estimulação parassimpática facilita a liberação de insulina. A acetilcolina (Ach) age por meio de um receptor muscarínico e estimula a liberação da insulina pela ativação adenilciclase, via proteína-estimuladora (ENGELKING, 2010).

A somatostatina ativa por meio de seu receptor (R1) facilitando a liberação de insulina. Alguns hormônios entéricos como a celecistoquinina, que atua por meio de seus receptores R3, induzem a liberação de Ca<sup>2+</sup> a partir de seus compartimentos intracelulares, facilitando a liberação de insulina.

A pancreastatina e a amilina são cossecretadas com insulina e podem participar da regulação por auto-feedback, uma vez que inibem a liberação de insulina (HABER *et al.*, 2001).

#### **4.1 Mecanismo de ação da insulina**

As células possuem receptores com sítio de ligação para insulina na sua porção extracelular. Acredita-se que a taxa de transporte de glicose por toda membrana plasmática das células musculares, adiposas determine a frequência de sua fosforilação e o seu posterior metabolismo.

A insulina liga-se a seu receptor na membrana plasmática e apresenta um sinal intracelular que leva a translocação do GLUT4 na fração de Golgi. Esses transportadores se ligam ativando a membrana plasmática facilitando a difusão da glicose dentro da célula (ENGELKING, 2010).

#### **4.2 Efeito da insulina sobre o fígado, músculo e tecido adiposo**

A insulina promove o armazenamento de combustível no fígado por meio de armazenamento de glicogênio inibindo a gliconeogênese e glicogenólise, evitando assim a exportação hepática da glicose para a circulação e promovendo a formação de precursores para a síntese de ácidos graxos ao estimular a glicólise. Ainda, a insulina estimula a lipogênese hepática aumentando a síntese de secreção do VLDL, fornecendo assim triglicérides a partir do fígado para o tecido adiposo como forma de armazenamento.

A insulina inibe também a beta-oxidação hepática dos ácidos graxos e a produção de corpos cetônicos, que são combustíveis alternativos produzidos apenas no fígado, podendo ser utilizados pelo cérebro e pelo feto quando o suprimento de glicose estiver diminuído.

O músculo geralmente absorve a maior parte da glicose disponível estimulada pela insulina, no entanto o efeito da insulina sobre a entrada de  $K^+$  nas células musculares é maior que seu efeito sobre a entrada de glicose. A insulina promove o armazenamento de glicose no músculo, estimulando a síntese de glicogênio e inibindo seu catabolismo e também promove a síntese proteica muscular.

A insulina estimula o armazenamento de gordura pela clivagem dos AGL a partir dos triglicérides encontrados nos quilomícrons e VLDL que entram nos adipócitos, nos quais se tornam disponíveis para uma nova síntese triglicéridea. A

captação de glicose pelos adipócitos, estimulada pela insulina, ocorre por meio da regulação do transporte. A captação de GLUT4, aumentando os níveis intracelulares de glicerol-3-fosfato, o triglicéride ativo, necessário para armazenamento de gordura (ENGELKING, 2010).

### **4.3 Degradação da insulina**

A insulina tem meia vida normal de aproximadamente 3 a 5 minutos e é catabolizada pelo fígado, rins e placenta. Geralmente cerca de 50% da insulina é degradada no fígado na sua primeira passagem. Os peptídeos C e a pró-insulina tem meia vida de três a quatro vezes mais longas e são catabolizados pelos rins. A atividade de degradação da insulina envolve uma protease insulino-específica, encontrada nos tecidos extra-hepáticos (ENGELKING, 2010).

## **5 GLUCAGON (SÍNTESE, METABOLISMO E DEGRADAÇÃO)**

O glucagon é um peptídeo derivado de uma proteína precursora muito maior, o pré-pró glucagon. Essa molécula é processada formando vários peptídeos ativos, entre eles os peptídeos 1 e 2 semelhantes ao glucagon (GLP1 e 2) que são sintetizados pelo GI em resposta a alimentação.

Destes metabólitos, GLP1 é um estimulador da liberação da insulina mais potente que o glucagon e é um importante hormônio entérico associado com a liberação da insulina pós prandial.

A meia vida do glucagon é de 3 a 6 minutos, sendo metabolizado no fígado e rins como a insulina (ENGELKING, 2010).

### **5.1 Efeitos do Glucagon sobre o Fígado**

O glucagon gera efeito contrário ao da insulina no fígado, promovendo a saída da glicose. Isso ocorre pela estimulação da glicogenólise e gliconeogênese. O glucagon estimula a beta oxidação dos ácidos graxos, promovendo a formação de corpos cetônicos, que proporciona um combustível alternativo para o cérebro quando o fornecimento de glicose estiver baixo. A concentração plasmática de glucagon atinge um pico no terceiro dia de inanição, depois diminuem até que o AGL e os corpos

cetônicos tornem-se as principais fontes de energia (ENGELKING, 2010).

## **5.2 Efeito do Glucagon sobre o Tecido Extra Hepático**

O glucagon reduz as concentrações séricas de AGL e triglicérides enquanto estimula a lipólise, podendo aumentar a captação muscular e o catabolismo de AGL. Ele funciona principalmente no fígado e possui pouco efeito extra hepático em mamíferos (ENGELKING, 2010).

## **5.3 Relação Insulina:Glucagon**

A relação insulina:glucagon desempenha um papel importante na taxa de biotransformação da glicose. O aumento das concentrações de aminoácidos inicia-se com a liberação da insulina e a falta de glicose e a presença de aminoácidos glicogênicos mantêm a liberação de glucagon. Na ausência de aminoácidos, caso quantidades suficientes de carboidratos forem absorvidas pelo trato GI, a produção de glicose hepática é reprimida, além disso um ligeiro aumento da glicemia é notado a fim de produzir mais insulina em resposta ao aumento de aminoácidos. Dessa forma a relação insulina:aminoácidos aumenta mais (ENGELKING, 2010).

## **6 SOMASTOTATINA**

A somatostatina é um peptídeo formado pela clivagem proteolítica de um pré-pró-hormônio sintetizado no pâncreas, no trato GI e cérebro, todos esses tecidos mantêm a capacidade de clivar o pré-pró-hormônio para formar somatostatina. A somatostatina é produzida no hipotálamo, como um fator de inibição do GH (somatotropina) e também é produzida e secretada nas células deltas do pâncreas. A meia vida da somatostatina é inferior a 3 minutos.

A liberação da somatostatina é estimulada pelos aminoácidos, glicose, alguns hormônios entéricos e glucagon. A somatostatina atua como agente parácrino inibindo a liberação de insulina e glucagon e modulando a produção dessas substâncias de maneira parácrina, ao passo que a insulina inibe a liberação de glucagon (ENGELKING, 2010).

### **6.1 Síntese**

A insulina é anabólica, aumentando o armazenamento de glicose, ácidos graxos e aminoácidos, enquanto o glucagon é catabólico. Esses hormônios agem reciprocamente em suas ações. O excesso de insulina provoca hipoglicemia, que acarreta em convulsões e coma. Sua deficiência (absoluta ou relativa) provoca a DM, uma doença debilitante e complexa que pode ser fatal, se não tratada. A deficiência de glucagon provoca hipoglicemia e seu excesso pode provocar a hiperglicemia do diabetes.

A somatostatina modula a liberação de insulina e glucagon de um modo parácrino, regula a liberação de gastrina pelo estômago e de colecistoquinina pelo duodeno.

Outros hormônios contrarreguladores, como o cortisol, adrenalina e GH, desempenham papéis importantes na regulação do metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas (ENGELKING, 2010).

## **7 FISIOPATOGENIA**

A DM geralmente é caracterizada pela deficiência relativa ou absoluta de insulina possivelmente secundária a uma destruição imunomediada das células beta pancreáticas (ROZA *et al.*, 2014), que resulta em uma diminuição da utilização de glicose, aminoácidos e AG pelos tecidos periféricos (MOONEY; PERTESON, 2009).

A glicose obtida da dieta ou da gliconeogênese hepática, diante de um quadro de hipoinsulinemia acumula-se na circulação, causando a hiperglicemia. A medida que aumenta a glicose no sangue, a capacidade de reabsorção das células tubulares renais para glicose presente no ultrafiltrado glomerular é excedida resultando na glicosúria (MOONEY; PETERSON, 2009). Isso ocorre quando a concentração plasmática de glicose excede 180 a 220mg/dL no cão. A glicosúria leva a uma polidipsia compensatória (BIRCHARD; SHERDING, 2003).

A hiperglicemia moderada pode ocorrer em alguns cães 2 horas após o consumo de dieta contendo um alimento de quantidade de monossacarídeos e dissacarídeos, xarope de milho, durante administração intravenosa de fluidos

nutricionais parenterais, em animais estressados ou em animais no estágio inicial do DM (NELSON; COUTO, 2015).

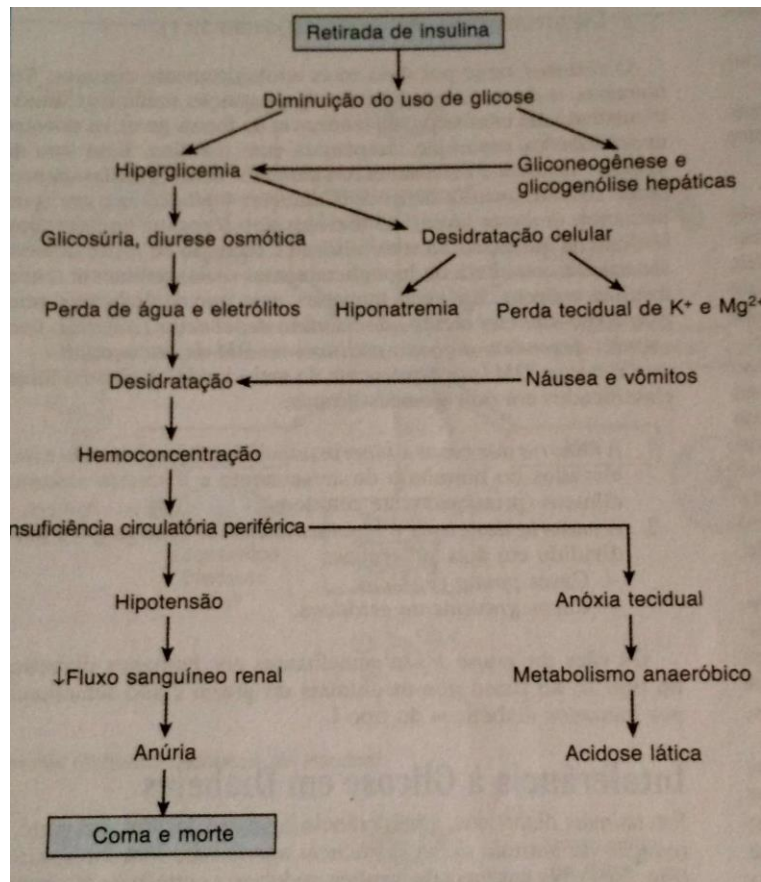
A insulina é anabólica, portanto a deficiência de insulina leva a catabolismo protéico e a glicosúria juntamente com a diminuição do metabolismo da glicose ingerida, resulta na perda de peso. O hipotálamo através do centro da saciedade é responsável pelo controle da quantidade de alimento ingerido. A quantidade de glicose que entra nas células dessa região do cérebro afeta diretamente a sensação de fome (BIRCHARD; SHERDING, 2003).

A insulina exerce influência na capacidade da glicose entrar nessas células e quanto mais glicose entra menor a sensação de fome. No DM com a diminuição da insulina a glicose não entra nestas células e o cão torna-se polifágico na hiperglicemia (ETTINGER; FELDMAN, 1997).

Com a falta da insulina, há uma diminuição da utilização de glicose pelos tecidos periféricos, principalmente músculo e tecido adiposo, contribuindo para uma hiperglicemia. Quando a concentração de glicose aumenta acima do limiar renal para essa substância que é de 180mg/dL a glicosúria aparece e institui-se a diurese osmótica levando a poliúria. A perda de água e eletrólitos na urina combinada a parada de ingestão de água provoca uma desidratação e uma hemoconcentração acarretando uma diminuição na circulação periférica (ENGELKING, 2010).

Uma característica do choque hipovolêmico é a hipotensão seguida por uma diminuição do fluxo sanguíneo renal, que pode levar a anúria. A anóxia tecidual generalizada, com conseqüente metabolismo anaeróbico, leva ao aumento do ácido láctico no sangue, levando o animal ao coma. A hiperosmolalidade – e não acidose – é geralmente considerada a causa do coma diabético como mostra a Figura 3 (ENGELKING, 2010).

**FIGURA 3.** Efeitos da diminuição brusca de insulina sobre o metabolismo.



## 8 EXAME FÍSICO

Um exame físico minucioso é imprescindível em qualquer animal com suspeita de DM, devido à elevada prevalência de problemas concomitantes que podem afetar a resposta ao tratamento (MOONEY; PETERSON, 2009). Feitosa (2008) acrescenta que o exame físico pode também revelar indícios importantes de doença pancreática, assim como seu tempo e gravidade.

Os achados no exame físico dependem da presença e gravidade da cetoacidose diabética (CAD), da duração da DM anteriormente ao diagnóstico e da natureza de qualquer outro distúrbio. Muitos diabéticos são obesos, embora em boas condições de física (NELSON; COUTO, 2015). Vômitos, fraqueza, colapso e lentidão mental de início recente são comumente observados nos animais com CAD (MACINTIRE *et al.*, 2007). Cães com diabetes prolongada não tratada podem apresentar perda de peso, mas raramente ficam caquéticos, salvo em associação com

outras doenças. Apresentam também letargia, pelo escasso, seco, sem brilho, quebradiço, com escamas, em função da hiperqueratose e catarata (MOONEY; PETERSON, 2009).

## 9 DIAGNÓSTICO

Os cães diabéticos quando são levados ao veterinário normalmente já apresentam poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso, hiperglicemia em jejum e glicosúria (ETHTINGER; FELDMAN, 1997). Uma rápida confirmação pode ser feita com glicosímetro portátil e testes que detectam a presença de glicosúria na urina (MOONEY; PETERSON, 2009). Cães na fase inicial da doença são classificados como subclínicas, muitas vezes aparecem saudáveis, e geralmente são identificados quando o exame laboratorial de rotina é realizado por outras razões (RUCINSKY *et al.*, 2010).

É importante documentar a hiperglicemia persistente e a glicosúria para estabelecer um diagnóstico do DM, pois a hiperglicemia diferencia o DM da glicosúria renal primária e a glicosúria diferencia o DM de outras causas de hiperglicemia principalmente por estresse induzida pela epinefrina que pode desenvolver na coleta de sangue (NELSON; COUTO, 2015).

Uma avaliação completa da saúde do animal deve ser feita uma vez estabelecido o diagnóstico de DM de modo identificar qualquer doença que possa estar causando ou contribuindo para intolerância a glicose (Hiperadrenocorticism, cistite bacteriana, pancreatite e concentração de progesterona). Um exame de ultrassom abdominal é indicado para pesquisar pancreatite, adenomegalia e anormalidades no fígado (NELSON; COUTO, 2015). Segundo Mooney e Peterson (2009) uma avaliação laboratorial completa em qualquer cão considerado "saudável" ou com diabetes não cetótica deve incluir: hemograma completo, bioquímica sérica e urinalise com cultura bacteriana.

O hemograma geralmente está normal, porém na presença de pancreatite pode haver leucocitose neutrofílica com neutrófilos tóxicos. A bioquímica demonstra além da hiperglicemia, aumento de enzimas hepáticas e de frutamina. Os níveis de lipase pancreática específica podem estar aumentados em caso de pancreatite. A



uranálise pode demonstrar além da glicosúria e/ou cetonúria, sinais de infecção (ROZA *et al.*, 2014).

## 10 TRATAMENTO

O DM é uma condição tratável que requer um esforço e comprometimento do médico veterinário e do proprietário. Cada animal precisa de um tratamento individualizado, reavaliação frequente, e o tratamento pode ser mudado com base na resposta do animal. Os objetivos do tratamento é a melhora e/ou desaparecimento dos sinais clínicos, combater a obesidade e otimizar o peso corporal, reverter ou atenuar outras causas de resistência à insulina e tentar obter concentrações basais da glicemia sem necessidade de insulina. O tratamento não é indicado para a DM subclínica a menos que a piora da hiperglicemia e glicosúria seja notada (RUCINSKY, 2010)

Fatores de risco incluem resistência à insulina causada pela obesidade, outras doenças, ou medicamentos. A genética é fator de risco e determinadas raças são mais suscetíveis (RUCINSKY, 2010). A descontinuidade de medicamentos diabetogênicos que causam resistência à insulina deve ser avaliada (NELSON; COUTO, 2015).

Antes de começar a insulino terapia deve-se começar a gestão com a mudança de dieta, a introdução de atividade física, identificar e iniciar tratamento de qualquer distúrbio concomitante (MOONEY; PETERSON, 2009). Ao realizar novos exames de verificação de glicemia e urina após duas semanas, se a hiperglicemia persistir apesar dessas intervenções, então se deve iniciar a insulino terapia (RUCINSKY, 2010).

No tratamento inicial uma insulina de ação intermediária é a primeira escolha para o controle glicêmico do cão diabético. A insulina lenta é a preferida em relação à NPH em função da longa duração do seu efeito, bem como a PZI e a ultra lenta, em razão do seu efeito mais previsível (MOONEY; PETERSON, 2009). O tratamento de escolha em cães são as insulinas NPH humana (ex: NOVOLIN®, 100UI/ml) e a lenta suína (Canisulin®, 40UI/mL) na dose de 0,5 – 1,0UI/Kg/BID ou SID. Deve ser iniciada na menor dose BID e aplicada imediatamente após a alimentação com seringas apropriadas de 30 ou 40UI, respectivamente para NPH humana e lenta suína (ROZA *et al.*, 2014). A insulina NPH é da família de insulina lenta, feita a base de proteína do

peixe, protamina e zinco que prolonga seu efeito. Sua concentração plasmática pode durar 14h ou mais após a administração subcutânea (MOONE; PETERSON, 2009).

O clínico deve escolher a insulina pela sua origem. Cerca de 90% dos preparados de insulina bovino/suínos são de origem bovina. A insulina é uma proteína estranha para o organismo, e a insulina bovina em 40% a 65% pode vir a estimular a formação de anticorpos anti-insulina (MOONEY; PETERSON, 2009). Recentemente a insulina longa basal Determir (Levemir®) de maior potência, tem demonstrado bons resultados em cães com menor dose (0,1UI/SC/BID). Seu uso se limita a cães acima de 5Kg (ROZA *et al.*, 2014).

O controle da glicemia pode ser estabelecido na maioria dos cães usando doses no intervalo de 1U/K ou menos 0.5U/K administrada duas vezes ao dia. Se não houver controle glicêmico adequado no uso de 1U/K, deverá ser feita investigações adicionais para determinar o motivo da falha no tratamento. Se a hipoglicemia for observada a qualquer momento a dose de insulina deve ser diminuída e mais ajustes na dose realizados. Muitos fatores interferem no controle glicêmico do cão, incluindo variações na administração e na absorção da insulina, ingestão de calórica, quantidade de exercícios e variáveis que afetam a resposta da insulina (NELSON; COUTO, 2015).

**Tabela 1.** Tipos de insulina utilizados em animais de companhia

Insulina	Nome Comercial	Espécie de origem	Via de administração	Início de ação	Duração de ação	Pico de ação
Regular	Humulin Regular® Actrapid® Isuhuman Rapid®	Humana*	IV, IM, SC	Imediato (IV) 10-30 min. (IM, SC)	Curta 1-4h (IV) 3-8h (IM) 4-10h (SC)	30 min.-2h (IV) 1-4h (IM, SC)
NPH	Humulin NPH® Insulatard® Isuhuman Basal®	Humana*	SC	30 min.-2h	Intermédia 6-18	2-10h
Lenta	Caninsulin®	Suína	SC	30 min.-2h	Intermédia 8-20h	2-10h
PZI	PZI vet®	Bovina 90% Suína 10%	SC	30min.- 4h	Longa 6-28h	4-14h

NPH: "Neutral Protamine Hagerdorm" ou insulina isofânica; PZI: Insulina de Protamina de Zinco; \*Insulinas obtidas por recurso a tecnologia de DNA recombinante a partir de uma estirpe de *Escherichia coli*.

**Fonte:** Medicina Interna de Pequenos Animais

## 11 COMPLICAÇÕES

As complicações resultantes do DM ou de seu tratamento são comuns em cães diabéticos, entre elas estão a cegueira, uveíte anterior a formação de catarata, hipoglicemia, pancreatite crônica, nefropatia e infecções recorrentes e cetoacidose (NELSON; COUTO, 2015). Entre as complicações em curto prazo na DM em cães encontramos, infecções recidivantes do trato urinário e de pele (HESS *et al.*, 2000).

### 11.1 Catarata

A formação da catarata é a mais comum e uma importante complicação no DM no cão (MOONEY; PETERSON, 2009). A incidência da catarata é muito grande em cães diabéticos porque muitos desses cães sofrem de hiperglicemia significativa (ETTINGER; FELDMAN, 1997).

A catarata diabética acontece devido a alteração na relação osmótica no cristalino do olho que é livremente permeável à glicose, que penetra no cristalino desse humor aquoso por transporte facilitado (ETTINGER; FELDMAN, 1997). O sorbitol, galacto, álcool, frutose e açúcares que são produzidos como resultado da redução da glicose e galactose pela enzima aldose redutase, são responsáveis por essas alterações na relação osmótica (NELSON; COUTO, 2015) Esses açúcares atuam como agentes hidrofílicos potentes, causando um influxo de água para o interior do cristalino, que causa a ruptura das fibras deste órgão e a formação da catarata (ETTINGER; FELDMAN, 1997).

A formação da catarata é um processo irreversível, uma vez iniciada, desenvolve-se rapidamente (MOONEY; PETERSON, 2009). Felizmente a degradação da retina adquirida é improvável em cão diabético idoso com visão, imediatamente antes da formação da catarata (NELSON; COUTO, 2015).

A cegueira pode ser curada em 75% a 80% dos cães com diabetes com a retirada cirúrgica do cristalino anormal (MOONEY; PETERSON, 2009). A administração tópica do inibidor da aldose redutase KINOSTAT™, pode atrasar o

início e/ou a progressão da catarata em cães com DM (KADOR *et al.*, 2010).

**FIGURA 4.** Início de catarata em um cão diabético



**Fonte:** Arquivo pessoal, 2018

**FIGURA 5.** Catarata em estágio avançado em cão diabético



**Fonte:** Arquivo pessoal, 2017.

## 11.2 Nefropatia Diabética

A nefropatia diabética raramente é relatada em cães, por sua identificação clínica ser baixa. No filtrado glomerular, insultos graves e contínuos podem resultar em alterações crônicas (MCGAVIN; ZACHARI, 2009). A elevação da glicose sanguínea provoca o espessamento progressivo das membranas basais dos capilares (FARIA, 2007). Os achados histopatológicos dependem da duração, da afecção e do grau de controle da glicemia (ETTINGER; FELDMAN, 1997). Os achados histopatológicos mais consistentes com a nefropatia diabética são: glomérulo nefropatia membranosa com fusão dos processos podálicos, espessamento da membrana basal glomerular e tubular, aumento no material da matriz mesangial, presença de depósitos subendoteliais, fibrose glomerular e glomeruloesclerose. O mecanismo patogênico da nefropatia diabética é desconhecido (NELSON; COUTO, 2015)

A prevalência de infecções bacterianas principalmente no trato urinário se dá devido à diminuição da aderência neutrofilica, neuropatias devido a diminuição na velocidade nervosa. A proteinúria é um marcador de gravidade e progressão da doença renal crônica, estando o DM relacionado com a duração, o controle glicêmico e fatores genéticos (STOLAR, 2010). A glomerulopatia membranosa geralmente é o fator mortal nos cães que sobrevivem por longos períodos de terapia com insulina (FARIA, 2007).

## 11.2 Hipertensão Arterial Sistêmica

A hipertensão sistêmica é comum em cães, sendo que em cães diabéticos tratado com insulina a prevalência é de 46% e a média da pressão arterial (PA) é superior á 160. O desenvolvimento da hipertensão está associado ao tempo de duração e com um aumento da relação urinária Albumina-creatinina (MOONEY; PETERSON, 2009).

O DM geralmente é associado com doença arterial coronariana. Os animais diabéticos apresentam vasodilatação coronária reflexo, sugerindo uma redução na capacidade dos vasos sanguíneos coronários para produzir oxido nítrico (ON). Além disso, pode haver uma diminuição no consumo de oxigênio do músculo cardíaco. A

geração de radicais livres muitas vezes agrava as complicações do DM, tais como hipertensão, arterosclerose e perturbações microcirculatórias. Alterações nos níveis de lipídios e os distúrbios no metabolismo lipídico e do estresse têm sido observados (OJAIMI *et al.*, 2010).

A hiperinsulinemia se correlaciona fortemente com a hipertensão na síndrome metabólica e diabetes devido à estimulação da reabsorção de sódio pela insulina. A infusão de insulina crônica, no entanto, não provoca a retenção renal de sódio em cães (MANHIANI, 2012).

### **11.3 Neuropatia Diabética**

A neuropatia diabética é uma complicação pouco comum no cão diabético. A neuropatia subclínica é mais comum que a neuropatia grave, resultando em sintomas clínicos. Os sintomas clínicos são reconhecidos, compatíveis com a neuropatia diabética, em cães com mais de 5 anos da doença. Os sintomas clínicos incluem fraqueza, ausência de propriocepção, marcha anormal, atrofia muscular, diminuição dos reflexos nos membros e déficit na reação postural. A neuropatia diabética no cão é uma polineuropatia distal caracterizada por desmielinização segmentar e remielinização e degeneração axonal (MOONEY; PETERSON, 2009). Testes eletrofisiológicos podem revelar potenciais de fibrilação e ondas agudas positivas, o que sugere músculo desnervado, e ocasionalmente potenciais de fasciculações e descargas bizarras de alta frequência. Além disso, ocorre um decréscimo nas velocidades de condução dos nervos motores e sensitivos (ETTINGER; FELDMAN, 1997).

A patogenia relativa à neuropatia diabética é considerada multifatorial. Além de possíveis alterações metabólicas envolvidas na sua gênese, como estresse oxidativo, causado pelo aumento de formação de radicais livres, são também importantes no seu desenvolvimento lesões focais fasciculares, devido à microangiopatia diabética. De modo geral a fisiopatologia da disfunção nervosa na diabetes tem sido explicada pela redução da microcirculação e pelas alterações no metabolismo endoneurais (GUIMARÃES, 2009).

**FIGURA 6.** Gato diabético com posição plantígrada



**Fonte:** Dia-a-dia, Tópicos Seleccionados em Especialidade Veterinária, 2014.

## 12 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho demonstra a importância das alterações do metabolismo da glicose como fator de risco para DM. A intervenção em pacientes com pré-diabetes é importante na prevenção primária do DM e suas complicações crônicas, sendo fundamental o clínico veterinário realizar exames de rotina para acompanhar a taxa de glicose no sangue e reforçar a necessidade de que os tutores sejam adequadamente orientados a adotarem medidas no estilo de vida do animal, que sejam efetivas para retardar ou prevenir o DM.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BELTRAME, O. C. *et al.* Valores de Referência da Hemoglobina Glicada e Frutosamina em Cães. **Seminário: Ciências Agrárias**, Londrina – PR: v.35, n.4, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2014v35n4p1865>,. Acesso em: 05 jan. 2016.

BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Clínica de Pequenos Animais**. 2. Ed. São Paulo: ROCA, 2003. p. 303.

COELHO, H. E. **Patologia Veterinária**. 1. ed. Barueri-SP: Manole, 2002. p.152-153.

DIBARTOLA, S. P. **Anormalidades de fluídos, eletrólitos e equilíbrio ácido** – base na clínica de pequenos animais. 3. ed. São Paulo: Roca, 2007. p. 249.

ENGELKING, L. **Fisiologia endócrina e metabólica em medicina veterinária**. 2.ed. São Paulo: Roca, 2010. p.111-119.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária: moléstia de cães e gatos**. 4.ed. São Paulo: Manole, 1997. p.220.

FARIA, P. F. Diabetes mellitus em Cães. **Acta Veterinária Brasileira**. Natal RN: v.1, n.1. p. 8 – 22, 2007.

FEITOSA, F. L.. **Semiologia Veterinária: a arte do diagnóstico**. 2.ed. São Paulo: ROCA, 2008. p. 191 – 193.

GUIMARÃES, R. R. *et al.* Atualização em neuropatias periféricas relacionadas às alterações neurais e vasculares ocorrentes na diabetes mellitus em modelos animais. **Revista Brasileira de Neurologia**, Rio de Janeiro, v,45, n.2, 2009. p.13-20.

GUYTON, A.; HALL, J. **Tratado de Fisiologia Médica**: 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.827.

HABER, E. P. *et al.* Secreção da Insulina: Efeito autócrino da Insulina e Modulação por Ácidos Graxos. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo: v.45, n.3, 2001. Disponível em: <http://dx.doi/10.1590/S0004-27302001000300003>. Acesso em: 04 jan. 2016.



HESS, R.S. *et al.* Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). **Journal of American Veterinary Medical Association**. Ithaca, v.217, n.8, p.22-36, 2008.

IHLE, S.; SHAW, D. **Medicina Interna de Pequenos Animais**.1.ed. Porto Alegre: Artmed, 1999, p. 436-441.

KADOR *et al.* Tópica KINOSTAT Melhora o Desenvolvimento Clínico e Progressão da Catarata em cães com Diabetes melittus. **American College of Ofitalmologistas Veterinários**, Lakewood – Califórnia: 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21182720>. Acesso em: 30 jan. 2016.

MACINTIRE, D. K. *et al.* **Emergências e Cuidados Intensivos em Pequenos Animais**. 1. Ed. Barueri – SP: Manole, 2007. p. 217-235.

MANHIANI, M. M. *et al.* Chronic Intra-Renal Replacement Reverses Diabetes-Induced Natriuresis and Diuresis. **HHS Public Access**, Washington:2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles//PMC3266475/>. Acesso em: 23 abr. 2016.

MCGAVIN, D. M.; ZACHARI, J. F. **Bases da Patologia Veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2009. p. 623.

MOONEY, C. T.;PETERSON, M E. **Manual de Endocrinologia Canina e Felina**. 3. Ed. São Paulo: ROCA, 2009. p.137-154.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015, p.777-821.

OJAIMI, C. *et al.*; Regulação Gênica dependente de NO-Oxidante em cães com diabetes tipo1: Impacto na função cardíaca e metabolismo cardiovascular. **Diabetology Journal**, Tel Aviv: v.9, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2936363/>. Acesso em: 01 abr. 2016.

PÖPPL, A. G. *et al.*; Aspectos Epidemiológico e Clínico Laboratoriais da diabetes Mellitus em Cães. **Ascta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre – RS: v.33, v.1, 2005. p. 33-40. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/20026>. Acesso em: 15 maio 2016.

ROZA, M. R. *et al.* **Dia-a-dia: tópicos selecionados em especialidades veterinárias.** 1. ed. Curitiba: Medvep, 2014. p.188 – 189.

RUCINSKAY, R *et al.* Orientações AAHA Diabetes Gestão de 2010 Para Cães e Gatos. **AAHA – American Animal Hospital Association**, Lakewood – Califórnia, 2010. Disponível em: <http://www.aaha.org/professional/resource/diabetes-management.aspx>. Acesso em: 06 jan. 2016.

SANTOS, R. L.; ALESSI, A. C. **Patologia Veterinária.** 1.ed. São Paulo: ROCA, 2011. p. 242.

STOLAR, M. Glicemic control and complication in type 2 diabetes mellitus. **The American journal of Medicine.** Alexandria, v.123, p.S3-S11, 2010.

ZACHARY, J. F.; McGAVIN, M. D. **Bases da Patologia em Veterinária.** 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. p.741.