

DIABETES MELLITUS EM CÃES

[*Canine diabetes mellitus*]

Priscilla Fernandes de Faria*

Bichos e Mimos Pet Center, Natal, RN.

RESUMO - Diabetes Mellitus é uma doença com incidência moderada nos cães. Caracteriza-se por um distúrbio no pâncreas endócrino com diminuição nos níveis séricos de insulina. Esta deficiência ou ausência de insulina pode levar a alterações no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. O diagnóstico pode ser feito através da dosagem da glicose sanguínea, que nestes animais apresenta-se aumentada. Os principais sintomas da doença são poliúria, polidipsia, polifagia e glicosúria. O tratamento varia de acordo com o tipo de diabetes que o animal venha a apresentar, podendo ser necessária a aplicação de insulina diariamente.

Palavras-Chave: Pâncreas, glicose, insulina, pequenos animais, cão.

ABSTRACT - Diabetes mellitus is an illness with moderate incidence in dogs. It is characterized by a disturbance on endocrine pancreas with reduction in serum levels of insulin. The deficiency or absence of insulin promotes alterations in the metabolism of carbohydrates, lipids, and proteins. The diagnosis can be made through the measurement of blood glucose levels, which are increased in affected animals. The main symptoms of this illness are polyuria, polydipsia, polyphagia, and glucosuria. The treatment is variable regarding to the type of diabetes, but daily administration of insulin can be needed.

Keywords: Pancreas, glucose, insulin, small animals, dog.

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus é das endocrinopatias mais comuns nos cães e pode ser fatal se não for diagnosticada e adequadamente tratada. A deficiência de insulina que ocorre no diabetes mellitus é resultado da incapacidade das ilhotas pancreáticas em secretar insulina e/ou de ação deficiente da insulina nos tecidos (Nelson, 1994a).

CONSIDERAÇÕES MORFOFISIOLÓGICAS DO PÂNCREAS

O pâncreas é um órgão em forma de V, situado ao longo do duodeno. Do ponto de vista funcional, é considerado uma glândula dupla, isto é, exócrina e endócrina. A porção exócrina é composta principalmente de ácinos pancreáticos que secretam

enzimas importantes para a digestão (Arduíno, 1962).

O pâncreas endócrino é composto das Ilhotas de Langerhans, que são circundadas pelas células acinares secretoras exócrinas do pâncreas. Foram identificados quatro tipos celulares nas ilhotas Pancreáticas, com base nas propriedades citoquímicas e na morfologia: células alfa, que secretam glucagon; células beta, que secretam insulina; células delta, que secretam somatostatina; e células F, que secretam o polipeptídeo pancreático. Outros tipos celulares foram identificados, mas suas funções são desconhecidas (Nelson & Couto, 1994; Nelson, 1992).

A disfunção envolvendo quaisquer destas linhagens celulares resulta, em última análise, num excesso ou deficiência do respectivo hormônio na circulação.

* Autor para correspondência. Bichos e Mimos Pet Center. Avenida Rodrigues Alves, 930. Shopping Espaço América, Piso inferior, Tirol, 59020-200, Natal, RN, Brasil. E-mail: priscillavet@hotmail.com.

Assim, em caninos e felinos, o diabetes mellitus é um dos distúrbios primários associados ao pâncreas endócrino (Nelson & Couto, 1994; Nelson, 1992).

A INSULINA

A insulina é secretada constantemente pelas células beta do pâncreas com o seu nível de secreção aumentado após a ingestão de nutrientes e diminuído nos estados de jejum. Diversos hormônios, fármacos e agentes tóxicos também podem afetar a secreção de insulina (Cheville, 1993). Trata-se de uma molécula que contém duas cadeias polipeptídicas, A e B, ligadas entre si por duas pontes dissulfeto cruzadas. É sintetizada em formas precursoras inativas no retículo endoplasmático das células beta. Inicialmente a insulina é sintetizada como pré-pró-insulina, que após a ação de uma peptidase forma a pró-insulina. A pró-insulina fica armazenada em grânulos dentro das células β até que chegue o sinal para sua secreção. Através da ação de peptidases específicas, a pró-insulina é convertida em insulina por meio da clivagem de duas ligações peptídicas, as cadeias A e B, e remoção de um segmento médio, o peptídeo C. A estrutura da molécula é semelhante em determinadas posições de cada cadeia de insulina, mas existem diferenças mínimas na sequência de aminoácidos, principalmente nas posições 8, 9 e 10 da cadeia A e, em menor frequência, na posição 30 da cadeia B (Lehninger, 1984; Chastain & Ganjan, 1986; Allen, 1987; Peldman, 1989).

A insulina é o principal hormônio anabólico dos mamíferos. Possui duas funções importantes: estimular o metabolismo dos carboidratos e lipídeos pela indução de enzimas celulares, especialmente nos hepatócitos, e transportar glicose através das membranas plasmáticas das células sensíveis à insulina, principalmente nas células adiposas e da musculatura esquelética. Ainda, a insulina é um potente inibidor da lipólise de gordura e sua deficiência é acompanhada da lipólise (Cheville, 1993).

A ação inicial envolve a combinação deste hormônio com receptores da membrana plasmática das células efetoras. Os processos metabólicos subseqüentes são consequência deste complexo hormônio-receptor (Lilley, 1988). Os hepatócitos e também os neurônios, eritrócitos e o epitélio do cristalino, não necessitam da insulina para a captação da glicose. A glicose se difunde para o interior da célula, onde a insulina facilita sua entrada nos processos metabólicos. Sendo forçada a entrar na via glicolítica pela insulina, a glicose fica aprisionada no hepatócito. A insulina ajusta o nível de glicose sanguínea com o nível de glicose hepática,

controlando assim a glicose plasmática. Assim, quando os níveis plasmáticos de insulina e de glicose estão altos (por exemplo, após as refeições), a glicose entra rapidamente no fígado. Quando a glicose sanguínea se torna baixa em face aos altos níveis de insulina, a glicose sai do hepatócito, produzindo normoglicemia (Wolfsheimer, 1991; Cheville, 1993).

Nas células adiposas e nas células musculares esqueléticas, sensíveis à insulina, esta se liga aos receptores glicoproteicos da membrana plasmática, acelerando o transporte de glicose para a célula. Uma vez iniciado esse processo, a insulina é degradada rapidamente pela enzima insulinase. A sensibilidade à insulina é regulada pela hipófise, pelos hormônios da adrenal e por outros fatores (Cheville, 1993).

Os níveis baixos de insulina tornam os hepatócitos mais sensíveis ao glucagon. O declínio da taxa insulina/glucagon produz duas alterações vitais: aumenta a gliconeogênese e a capacidade citogênica dos hepatócitos e abastece os hepatócitos com os precursores necessários para a produção da glicose, mobilizados do músculo e da gordura (Wolfsheimer, 1991; Nelson, 1992; Cheville, 1993). Allen (1987), refere-se ainda a outras causas relacionadas ao aumento das necessidades de insulina, entre elas podemos citar dietas com alto teor em calorias e Efeito Somogyi (Fenômeno rebote). O efeito Somogyi induz a hiperglicemia por queda na concentração glicêmica menor que 65 mg/dl. Quando ocorre a queda rápida da glicemia, há estímulo de diversos mecanismos fisiológicos que interferem nas ações da insulina, como estimulação direta (induzida pela hipoglicemia) da glicogenólise hepática e secreção dos hormônios diabetogênicos (epinefrina e glucagon, cortisol e hormônio do crescimento) que aumentam a gliconeogênese e a glicogenólise hepática, diminuindo a utilização periférica de glicose sanguínea. Esses mecanismos estimulam a produção de glicose pelo fígado, aumentando assim a concentração glicêmica e minimizando os sinais de hipoglicemia (Nogueira, 2002).

CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES MELLITUS EM CÃES

O diabetes mellitus em cães, como em humanos, pode ser classificado em três tipos, com base na capacidade secretória das células beta pancreáticas: Grupo I ou dependente de insulina; Grupo II ou não dependente de insulina; e Grupo III (Nichols, 1992).

- Grupo I: também conhecido como Diabetes Mellitus Dependente de Insulina (DMDI), é a forma mais comum em cães, que se apresentam com uma alta concentração basal de glicose sanguínea, incapazes de responder ao aumento da glicemia com a liberação de insulina, semelhante ao Diabetes tipo I em humanos. É um distúrbio relativamente específico envolvendo as células beta β pancreáticas, e que resulta na redução dos níveis de insulina, e portanto numa hiperglicemia sensível à insulina (Nichols, 1992).

As espécies reativas do oxigênio podem estar envolvidas na patogênese dessa endocrinopatia (Kakkar et al., 1995). Durante a hiperglicemia persistente do diabetes, ocorre um aumento da produção de espécies reativas do oxigênio através da auto-oxidação da glicose, e esses radicais exercem seus efeitos citotóxicos nos fosfolípidos de membrana, resultando na formação de malondialdeído (MDA), um produto final da peroxidação lipídica, o qual reage com o ácido tiobarbitúrico (Ayoub et al., 2000).

O desenvolvimento do DMID foi conceitualmente dividido em seis estágios, e o primeiro é a suscetibilidade genética (Nelson, 1992). O segundo estágio envolve um evento disparador que leva a autoimunidade das células β . Fatores ambientais que disparam o desenvolvimento da imunidade das células β estão mal definidos, mas provavelmente envolvem medicamentos e agentes infecciosos. O terceiro estágio é o período da auto-imunidade ativa, mas é mantida a secreção normal da insulina. Durante o quarto estágio, persistem as anormalidades imunológicas, mas a secreção de insulina estimulada pela glicose se perde progressivamente, a despeito da manutenção da euglicemia. O diabetes evidente desenvolve-se no quinto estágio, embora permaneça alguma secreção residual de insulina. O último estágio é caracterizado pela completa destruição das células β (Nelson, 1992).

Uma forma transitória ou reversível de DMID é rara no cão e geralmente está relacionada a uma enfermidade antagonista da insulina. A resolução do antagonismo insulínico pode resultar em resolução do problema se uma população significativa de células beta permanecer funcional (Nichols, 1992).

- Grupo II: cães com alta concentração basal de glicose sanguínea e uma concentração basal de insulina normal ou elevada, liberação retardada de insulina endógena após estímulo com a glicose, semelhante ao Diabetes tipo II em humanos

(Diabetes Mellitus não Dependente de Insulina) (Nichols, 1992).

Freqüentemente a expressão “diabetes mellitus secundário” é empregada na descrição de condições nas quais a hiperglicemia e a glicosúria ocorrem devido à resistência aos efeitos da insulina, mesmo quando os níveis plasmáticos de insulina estão normais ou elevados (Nichols, 1992).

- Grupo III: cães com uma concentração sanguínea de glicose discretamente elevada e uma concentração basal praticamente normal de insulina. Esses cães mostram-se capazes de responder ao teste de tolerância à glicose, semelhante nos humanos ao Diabetes tipo III, subclínico ou alterada tolerância à glicose. O diabetes tipo III inclui o diabetes endocrinamente induzido pela concentração aumentada de qualquer um dos hormônios diabetogênicos, isto é, glicocorticóides, adrenalina, glucagon ou hormônio do crescimento, que pode ocorrer devido à secreção excessiva, deficiente degradação ou administração exógena dos mesmos (Nichols, 1992).

ETIOLOGIA

A etiologia exata ainda deve ser caracterizada em cães, mas indubitavelmente é multifatorial. Predisposição genética, infecções, enfermidades antagonistas da insulina e drogas, ileíte imunomediada e pancreatite foram identificados como fatores iniciantes do desenvolvimento de Diabetes mellitus dependente de insulina (Shade, 1993; Prost, 1995). Também pode ser desencadeado por hiperfunção da hipófise anterior ou córtex adrenal e qualquer outro fator que cause degeneração das Ilhotas de Langerhans. Os diversos fatores podem estar inter-relacionados (Nelson & Feldman, 1988; Nelson, 1992; Nguyen et al., 1998).

Destruição das células beta das ilhotas pancreáticas. A destruição das células beta pode ocorrer secundariamente a uma pancreatite aguda ou crônica recorrente, administração de drogas citotóxicas como aloxano ou estreptozotocina, pancreatectomia e infecções virais como parvovirose canina (Marmor et al., 1982; Chastain & Ganjan, 1986; Stogdale, 1986; Allen, 1987; Milne, 1987; Kramer et al., 1988; Lilley, 1988; Nelson, 1988; Nelson & Feldman, 1988; Feldman, 1989; Nelson, 1992; Nguyen et al., 1998).

Esta situação pode estar relacionada ao sistema imunológico, onde são detectados anticorpos

anticélulas das ilhotas (Nelson & Feldman, 1988; Nelson, 1992; Nguyen et al., 1998).

Predisposição genética. Provavelmente exista uma tendência familiar. Estudos recentes demonstram que as raças caninas comuns, como Cocker Spaniels, Pastores Alemães, Collies, Pequineses e Boxers possuem pouco risco. Por outro lado, o Keeshounds, Malamute do Alaska, Spitz, Golden Retriever, Whippet, Pulik, Cairn Terrier, Schanauzer, Pinscher miniatura, Terriers e Mestiços (SRD) são raças de maior risco a diabetes ou enfermidades precursoras (Nelson & Feldman, 1988; Nelson, 1992; Nguyen et al., 1998).

Estudos realizados na raça Keeshonds revelaram atrofia das células beta sem alteração das células alfa e acinar (Marmor et al., 1982; Chastain & Ganjan, 1986; Stogdale, 1986; Allen, 1987; Milne, 1987; Kramer et al., 1988; Lilley, 1988; Nelson, 1988; Nelson & Feldman, 1988; Feldman, 1989; Nelson, 1992; Nguyen et al., 1998).

Alterações com base genética nas células beta podem predispor um animal ao desenvolvimento do diabetes mellitus após exposição a infecções virais, agentes químicos tóxicos, situações de tensão crônica, ou à prolongada exposição a antagonistas da insulina precursoras (Nelson & Feldman, 1988; Nelson, 1992; Nguyen et al., 1998).

Hormônios diabetogênicos. Devido à ação antagonista à insulina, os hormônios diabetogênicos podem levar à exaustão temporária das células beta das ilhotas pancreáticas (Nelson & Couto, 1994). Os hormônios diabetogênicos são os glicocorticóides, a adrenalina, o glucagon e o hormônio do crescimento. Concentrações plasmáticas aumentadas de qualquer um destes hormônios, devido à secreção excessiva, à danos na degradação ou à administração exógena, resultarão num antagonismo à insulina nos tecidos periféricos e/ou a um favorecimento da gliconeogênese e glicogenólise hepática, hiperinsulinemia, e tolerância prejudicada à glicose.

a) Glucagon. Possui importante papel, pois a insulina e o glucagon são hormônios antagonistas. Seu aumento pode ser causado por infecções bacterianas ou glucagonomas (Marmor et al., 1982; Chastain & Ganjan, 1986; Stogdale, 1986; Allen, 1987; Milne, 1987; Kramer et al., 1988; Lilley, 1988; Nelson, 1988; Nelson & Feldman, 1988; Feldman, 1989).

b) Hormônio de crescimento. É outro potente antagonista da insulina. Diminui a captação e a utilização da glicose no músculo e no tecido adiposo,

além de estimular a neoglicogênese hepática (Marmor et al., 1982; Chastain & Ganjan, 1986; Stogdale, 1986; Allen, 1987; Milne, 1987; Kramer et al., 1988; Lilley, 1988; Nelson, 1988; Nelson & Feldman, 1988; Feldman, 1989).

c) Glicocorticóides. Causado por hiperadrenocorticismo espontâneo ou iatrogênico; somente 13% dos casos de hiperadrenocorticismo possuem níveis normais de glicose sanguínea e insulina (Marmor et al., 1982; Chastain & Ganjan, 1986; Stogdale, 1986; Allen, 1987; Milne, 1987; Kramer et al., 1988; Lilley, 1988; Nelson, 1988; Nelson & Feldman, 1988; Feldman, 1989).

d) Adrenalina. Está intimamente relacionada com a liberação dos demais hormônios envolvidos com o stress, atuando como antagonista da insulina (Marmor et al., 1982; Chastain & Ganjan, 1986; Stogdale, 1986; Allen, 1987; Milne, 1987; Kramer et al., 1988; Lilley, 1988; Nelson, 1988; Nelson & Feldman, 1988; Feldman, 1989).

Estro e prenhez. O estrógeno e a progesterona reduzem a sensibilidade dos órgãos-alvo para a ação da insulina. Logo as fêmeas não castradas são mais propensas a desenvolverem a doença. Alguns estudos têm demonstrando que os sinais clínicos do diabetes geralmente são observados durante o estro ou diestro. Ainda, a administração freqüente de progestágenos sintéticos podem levar a uma influência persistente da progesterona (Marmor et al., 1982; Chastain & Ganjan, 1986; Stogdale, 1986; Allen, 1987; Milne, 1987; Kramer et al., 1988; Lilley, 1988; Nelson, 1988; Nelson & Feldman, 1988; Feldman, 1989).

Obesidade. A obesidade é um importante fator predisponente no desenvolvimento do Diabetes mellitus não Insulino Dependente (DMNID). A obesidade resulta num antagonismo periférico à insulina e numa hiperinsulinemia inicial. Entretanto, as causas do antagonismo à insulina na obesidade são heterogêneas (Nelson, 1992). A obesidade causa um estado reversível de resistência à insulina devido à secreção prejudicada de insulina, baixa regulação dos receptores de insulina, e defeitos pós-receptores na estimulação de transporte sistêmico da glicose. Lipemia pré-prandial, provavelmente causada pela hipertrigliceridemia, que pode prejudicar a afinidade nos receptores de insulina, também é identificada (Ford, 1993).

Além disto, foi verificado que a obesidade interfere com a homeostase da glicose e da insulina. Neste sentido, o grau de insulinemia está altamente correlacionado com o grau de obesidade em cães

diabéticos e não diabéticos, e possivelmente a hiperinsulinemia promovida pela obesidade pode estar envolvida no desenvolvimento do diabetes. Desta forma, torna-se importante o controle do peso no tratamento do diabetes mellitus em cães (Marmor et al., 1982; Chastain & Ganjan, 1986; Stogdale, 1986; Allen, 1987; Milne, 1987; Kramer et al., 1988; Lilley, 1988; Nelson, 1988; Nelson & Feldman, 1988; Feldman, 1989).

Idade. Essa doença é de importância para população idosa pela elevada frequência de ocorrência e pelo fato de acarretar complicações macrovasculares (doença cardiovascular, cerebrovascular e de vasos periféricos) e microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia). Essas complicações contribuem para a queda da qualidade de vida dos idosos (Coeli, 2003).

Medicamentos. Os principais fármacos implicados são os glicocorticóides e progestágenos sintéticos como o acetato de megestrol. Um diabetes transitório evidente pode ocorrer em animais com insuficiência de insulina e tolerância anormal à glicose antes da administração desses fármacos (Marmor et al., 1982; Chastain & Ganjan, 1986; Stogdale, 1986; Allen, 1987; Milne, 1987; Kramer et al., 1988; Lilley, 1988; Nelson, 1988; Nelson & Feldman, 1988; Feldman, 1989). A progesterona pode resultar num antagonismo à insulina, graças à estimulação da secreção do hormônio do crescimento (Kaneko et al., 1978; Nelson, 1994; Nelson, 1998).

Outras doenças. Pancreatite, Hiperadrenocorticismo, Síndrome de Cushing, Hipersomatotropismo e Parvovirose podem resultar em um quadro de diabetes (Marmor et al., 1982; Chastain & Ganjan, 1986; Stogdale, 1986; Allen, 1987; Milne, 1987; Kramer et al., 1988; Lilley, 1988; Nelson, 1988; Nelson & Feldman, 1988; Feldman, 1989).

Stress. É um fator importante para que um diabético latente se transforme em um enfermo com sintomatologia evidente. O stress pode ser causado por infecções, lesões, prenhez ou qualquer doença aguda. A relação entre o stress e o diabetes evidente reside na inter-relação dos hormônios cortisol, glucagon, hormônio de crescimento e adrenalina (Marmor et al., 1982; Chastain & Ganjan, 1986; Stogdale, 1986; Allen, 1987; Milne, 1987; Kramer et al., 1988; Lilley, 1988; Nelson, 1988; Nelson & Feldman, 1988; Feldman, 1989).

FISIOPATOLOGIA

Uma deficiência relativa ou absoluta de insulina resulta numa diminuição da utilização de glicose, aminoácidos e ácidos graxos pelos tecidos periféricos, como o fígado, músculos e adipócitos, bem como um discreto aumento na neoglicogênese hepática. A glicose oriunda da dieta ou da gliconeogênese hepática acumula-se na circulação, causando hiperglicemia. Com o aumento da concentração plasmática de glicose, a capacidade das células tubulares renais em absorver glicose desde o filtrado glomerular é excedida, resultando em glicosúria. Isto ocorre quando a concentração plasmática da glicose excede 180 a 220 mg/dl no cão (concentração plasmática de glicose em um cão sadio situa-se entre 65 a 110 mg/dl) (Brobst, 1997). A glicosúria cria uma diurese osmótica, causando poliúria. A polidipsia compensatória impede a desidratação. A glicosúria também representa perda calórica e, associado à diminuição do metabolismo tecidual periférico da glicose ingerida, resulta na perda de peso, pois a baixa capacidade de utilização periférica de glicose induz a um estado catabólico. A gordura e a proteína do músculo são metabolizadas formando substratos para a gliconeogênese (Nelson, 1992; Nguyen et al., 1998; Nelson, 1994).

A capacidade da glicose em penetrar nas células do centro da saciedade, localizado na região ventromedial do hipotálamo, está sob influência da insulina. No diabetes mellitus com ausência relativa ou absoluta de insulina, a glicose não penetra nessas células, o centro da saciedade não é inibido, e o indivíduo se torna polifágico, a despeito da presença de hiperglicemia (Nelson, 1992).

Portanto, os quatro sintomas clássicos do diabetes mellitus são: poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso. Quando esses sintomas se tornam evidentes para o dono do animal, este é levado ao veterinário, para tratamento (Kaneko et al., 1978; Nelson, 1992; Nelson, 1994).

EXAME CLÍNICO

Anamnese

A história dos animais diabéticos classicamente envolve polidipsia, poliúria, polifagia, e perda de peso. Os proprietários geralmente reclamam que o animal passou a urinar dentro de casa ou apresentou uma cegueira repentina devido à formação de catarata, a complicação mais comum no cão diabético (Kaneko et al., 1978; Nelson, 1992;

Nichols, 1992; Nelson, 1994).

O clínico precisa ser bastante minucioso em seu exame, porque muitos pacientes podem ser diabéticos marginais ou latentes, que desenvolveram um diabetes evidente secundário à terapia medicamentosa, (p.e. glicocorticóides, medroxiprogesterona), pancreatite, insuficiência cardíaca congestiva, estro, infecções do trato urinário, viroses, dentre outras (Kaneko et al., 1978; Nelson, 1992; Nichols, 1992; Nelson, 1994).

SINAIS CLÍNICOS

Os sinais clínicos do diabetes mellitus dependem do tipo, grau e das condições precedentes ao início da insuficiência de insulina (Chastain & Ganjan, 1986; Lilley, 1988; Nelson & Feldman, 1988; Feldman, 1989).

Os sinais mais freqüentes observados são poliúria, noctúria e polidipsia compensatória com leve desidratação. A maioria dos pacientes é obesa. As fêmeas são especialmente predispostas às infecções do trato urinário ascendente, sendo que aproximadamente 25% a 50% das fêmeas diabéticas apresentam cistite bacteriana (Chastain & Ganjan, 1986; Lilley, 1988; Nelson & Feldman, 1988; Feldman, 1989).

A incidência de infecção (especialmente do trato urinário), pancreatites, alopecia de aspecto endócrino, piodermatite, insuficiência cardíaca congestiva, prostatite, tumores testiculares, piometra e outros distúrbios é muito comum. Desta forma, é imperativo que seja efetuado completo exame físico em qualquer suspeito de diabetes, ou animal reconhecidamente diabético, antes do tratamento ou admissão hospitalar (Kaneko et al., 1978; Nelson, 1992; Nichols, 1992; Nelson, 1994).

Secundária à mobilização de gordura é a ocorrência de lipidose hepática e, conseqüentemente, hepatomegalia. A hepatomegalia pode ser palpada em 10% a 20% dos animais. A catarata, geralmente bilateral, é outro achado comum em cães diabéticos (Kaneko et al., 1978; Nelson, 1992; Nichols, 1992; Nelson, 1994).

Alterações na motilidade gastrointestinal decorrentes da neuropatia autonômica são freqüentes nos pacientes diabéticos, e se constituem em importante causa de morbidade. Os distúrbios da motilidade esofágica, gástrica ou intestinal levam a sintomas muitas vezes severos e podem, também, dificultar a

obtenção de um bom controle glicêmico (Horowitz, 1989).

Baseados nos sinais clínicos e achados laboratoriais, existem três categorias de complicações do diabetes mellitus: diabetes não complicada (não cetósica), diabetes cetoacidósica (cetósica) e Síndrome hiperosmolar não cetótica (Nichols, 1992).

Aproximadamente 25% a 50% dos cães e gatos diabéticos levados ao veterinário apresentam-se em estado não cetósico. No animal diabético não cetósico não há achados físicos clássicos. Os animais podem ser obesos ou não e, se permanecerem não tratados, poderão ser magros, caso haja insuficiência pancreática exócrina concomitante (Kaneko et al., 1978; Nelson, 1992; Nichols, 1992; Nelson, 1994).

Os animais geralmente não têm febre e estão alertas (Chastain & Ganjan, 1986; Lilley, 1988; Nelson & Feldman, 1988; Feldman, 1989). Vale ressaltar que os sinais clínicos de poliúria, polidipsia e emagrecimento não se desenvolvem até que ocorra glicosúria e a resultante diurese osmótica (Nelson & Feldman, 1988).

EXAMES COMPLEMENTARES

A avaliação laboratorial mínima em qualquer diabético deve incluir uma urinálise com cultura bacteriana, lípase sérica, glicemia em jejum, hemograma completo, provas de função renal (uréia ou creatinina), proteína sérica total, albumina sérica, alanina amino-transferase sérica (ALT) e fosfatase alcalina sérica (Nelson, 1994). Os animais que apresentam vômitos, diarreia, anorexia e desidratação devem ser avaliados quanto a pancreatite, bem como em relação ao balanço eletrolítico e ácido-básico (Nelson & Feldman, 1988).

1. Hemograma: pode haver uma discreta policitemia relativa se o animal estiver desidratado. A presença de um processo infeccioso ou inflamatório concomitante pode ser a causa de uma possível leucocitose, com ou sem a presença de neutrófilos tóxicos ou degenerativos, ou um desvio à esquerda significativo (Nelson, 1992).

2. Perfil bioquímico sérico: as atividades séricas de alanina amino transferase (ALT) e fosfatase alcalina geralmente estão aumentadas. O tempo de retenção da bromossulfaleína, que é secretada ativamente do plasma para a bile, também pode estar aumentado. Estas alterações bioquímicas são decorrentes da

lipidose hepática. A lipemia evidente ocorre devido ao aumento na concentração plasmática de triglicérides, colesterol, lipoproteínas, quilomícrons e ácidos graxos livres. A ascensão desses, se deve principalmente à queda no movimento dos triglicérides plasmáticos para os depósitos de gordura. Pode haver ainda uma pancreatite concomitante à obstrução dos ductos biliares. A avaliação histológica de fragmento de biópsia hepática auxilia na identificação da hepatopatia (Nelson, 1992).

As concentrações de uréia e creatinina estão aumentadas se houver insuficiência renal primária ou uremia pré-renal secundária e desidratação, fatores diferenciados por meio da avaliação da densidade específica da urina (Nelson, 1992).

O colesterol apresenta suas concentrações plasmáticas elevadas no diabético tratado, porque a insulino-terapia reduz a concentração plasmática de triglicérides, metabolizando as lipoproteínas de baixa densidade, ricas em triglicérides e quilomícrons, e o colesterol é um subproduto do metabolismo dos quilomícrons (Nelson, 1992).

3. Enzimas pancreáticas: o pâncreas sempre está envolvido no diabetes mellitus. Se não for afetado primariamente, quando as células beta são destruídas, o pâncreas é afetado secundariamente pelos altos níveis de glicose sanguínea, apresentando hiperplasia das células beta, com exaustão nos estágios posteriores (Cheville, 1993).

A presença de hiperlipasemia e hiperamilasemia pode ou não correlacionar-se com um quadro de pancreatite, porque também estão presentes em situações como a inflamação crônica e insuficiência renal (Nelson, 1992).

4. Urinálise: anormalidades como glicosúria, cetonúria, proteinúria, bacteriúria com ou sem piúria e hematuria estão associadas ao diabetes mellitus (Nelson, 1989; Nelson, 1992). No entanto, a glicosúria não ocorre exclusivamente no diabetes, mas também na glicosúria renal primária, com a qual deverá ser realizado o diagnóstico diferencial. A glicosúria renal primária, observada freqüentemente nas raças Elkhound e Basenji (Finco et al., 1970; Allen, 1987; Nelson & Feldman, 1988; Nelson, 1989), é defeito tubular renal que afeta a reabsorção de glicose, resultando em persistente glicosúria com euglicemia, ou mesmo hipoglicemia. Esta síndrome pode ser erroneamente tomada por diabetes mellitus, se apenas a urinálise for avaliada (Kaneko et al., 1978; Nguyen et al., 1998; Nelson, 1994).

5. Raios X: o tórax e o abdômen podem ser examinados radiograficamente (Nelson, 1985a; Allen, 1987; Lilley, 1988; Feldman, 1989). A hepatomegalia pode ser demonstrada pelo conseqüente deslocamento das vísceras abdominais e do diafragma (Capen, 1990).

ESTABELECIMENTO DO DIAGNÓSTICO

A suspeita diagnóstica de diabetes mellitus ocorrerá quando houver história de polidipsia, poliúria, polifagia com emagrecimento ou o súbito desenvolvimento de cegueira devido à formação de catarata (Nelson, 1992; Nelson, 1994).

Os aspectos fundamentais do diabetes mellitus são a hiperglicemia de jejum persistente e a glicosúria. A presença concomitante de cetonúria estabelece a cetoacidose diabética. A hiperglicemia diferencia diabetes mellitus de glicosúria renal primária, enquanto a glicosúria diferencia diabetes mellitus de outras causas de hiperglicemia (p.e. estresse, hiperadrenocorticismo, terapia com glicocorticóides, progestágenos, acetato de megestrol e diuréticos tiazínicos) (Nelson, 1994).

A hiperglicemia pós-prandial em cães alimentados com rações peletizadas ou enlatadas (pobres em carboidratos e ricas em proteínas, respectivamente), pode indicar danos na secreção ou na atividade da insulina. Já a hiperglicemia pós-prandial em animais que receberam alimentos semi-úmidos, que são ricos em açúcar, pode ser considerada normal (Nguyen et al., 1998; Nelson, 1994).

Uma leve hiperglicemia, abaixo do limiar renal, pode ser induzida pela tensão, ou estar associada à excessiva secreção endógena ou administração exógena dos hormônios diabetogênicos, mais comumente os glicocorticóides e os progestágenos (Kaneko et al., 1978; Nelson, 1992).

O valor da glicemia normal em jejum dos cães é de 65 a 110 mg/dl (Brobst, 1997). Valores superiores a 200 mg/dl podem ser considerados como diagnóstico positivo, caso não haja fatores complicadores, como hiperglicemia devido ao estresse, drogas e pós-prandial (Nelson, 1992).

Um exame que pode ser executado para o diagnóstico do diabetes é o teste de tolerância à glicose. Uma forma de realizar este teste é por meio de injeções intravenosas de uma solução de glicose a 50%, após um jejum noturno. Em outra veia, é feito

o controle da concentração plasmática de glicose aos 0, 5, 15, 25,35, 45 e 60 minutos após o desafio com a glicose. Em animais não diabéticos, a glicemia volta aos padrões normais em 45 a 60 minutos (Kaneko et al., 1978).

O inconveniente de qualquer teste de tolerância à glicose, segundo Prost (1975), é que apesar de ser um teste sensível, ele não é necessariamente específico para determinar o funcionamento das células beta, pois ele é influenciado pela dieta, drogas, enfermidades não pancreáticas, stress e outras variáveis que podem ou não ser controladas ou evidenciadas (Nichols, 1992; Nelson, 1994). Segundo Allen (1987) o teste de tolerância à glicose raramente é utilizado para o diagnóstico do diabetes mellitus nos animais domésticos, pois ele só é útil na avaliação de pacientes com hiperglicemia persistente sem uma concorrente glicosúria, ou mais raramente, em pacientes com glicosúria sem hiperglicemia. Feldman (1989) afirma ainda que as informações obtidas através deste teste não modificaram o tratamento ou o prognóstico da doença (Nichols, 1992; Nelson, 1994).

Medidas da concentração basal de insulina, cuja normalidade situa-se em cerca de 120 pmol/litro, são utilizadas para identificar os casos menos comuns de diabetes mellitus não dependente de insulina ou a intolerância ao carboidrato induzida por antagonismo à insulina (Nelson, 1994).

Aparentemente, a frutossamina sérica pode também ser usada para distinguir cães hiperglicêmicos diabéticos daqueles não diabéticos, especialmente em cães de meia idade (Jensen, 1994).

EFEITOS DA HIPERGLICEMIA CRÔNICA

A elevação crônica da glicose sanguínea provoca duas graves conseqüências. Inicialmente, ocorre um espessamento progressivo das membranas basais capilares em todo o organismo. A importância clínica disto diz respeito ao glomérulo renal. A glomerulopatia membranosa geralmente é o fator mortal nos cães que sobreviveram por longos períodos de terapia com insulina (Cheville, 1993).

A segunda conseqüência da hiperglicemia é a formação de catarata. A catarata aparece inicialmente como vacúolos e evolui para a opacificação do núcleo do cristalino. As alterações iniciais são o edema celular agudo das células fibrosas do cristalino. As fibras edemaciadas se rompem e a liquefação das fibras aparece grosseiramente como vacúolos. A alteração osmótica

das células fibrosas do cristalino se deve ao acúmulo de carboidratos (Cheville, 1993).

Outras complicações relacionadas à hiperglicemia podem ser citadas, como a prevalência de infecções bacterianas (principalmente no trato urinário) devido à reduzida aderência neutrofilica, neuropatias devido à diminuição na velocidade e função nervosa, complicações microvasculares que resultam do espessamento das membranas basais dos capilares nos tecidos afetados e são responsáveis pela cegueira, doença renal e gangrena digital em pessoas e animais diabéticos, além de doença vascular periférica que leva à amputação nos humanos. Este efeito é menos comum nos animais, provavelmente devido à longevidade dos humanos (Nelson, 1992; Nichols, 1992).

TERAPIA DO CÃO DIABÉTICO

A terapia inicial é diferente para cada tipo de apresentação do diabetes mellitus. A finalidade terapêutica é restabelecer a homeostase normal do metabolismo de proteínas, lipídios e carboidratos (Hoenig, 1988).

Para controlar a enfermidade são utilizadas aplicações diárias de insulina no diabetes tipo I. Isto deve ser feito assim que o diabetes mellitus é diagnosticado (Hoenig, 1988).

A insulina comercial é classificada pela sua rapidez, duração e intensidade de ação após administração (Tabela 1). As insulinas comumente utilizadas no tratamento a longo prazo do diabetes incluem isophane (N.P.H.) ou Lente®, insulina zinco-protamina (PZI) e Regular® (Hoenig, 1988; Wolfsheimer, 1991).

TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS NÃO COMPLICADO

O principal objetivo terapêutico é reverter os efeitos catabólicos associados à deficiência ou ao antagonismo de insulina, e restabelecer a homeostase normal do metabolismo de proteínas, lipídeos e carboidratos (Lilley, 1988; Hoenig, 2002; Nelson, 1992; Nelson, 1994a,b).

Desde o momento em que é diagnosticado o diabetes mellitus tipo I, a insulina, em aplicações diárias, é utilizada para o controle da enfermidade. Atualmente a insulina NPH é a forma mais utilizada. Todas as formas de insulina devem ser protegidas do frio ou

calor extremos, e o conteúdo do frasco deve ser misturado completamente, porém sem agitação, antes de se administrar cada dose. Após a administração subcutânea da insulina NPH, o início da ação nos cães ocorre aproximadamente após 1 a 3 horas; o pico sangüíneo acontece em 4 a 8 horas; e a duração total do efeito é de 12 a 24 horas. A insulina PZI é considerada menos potente; mas de ação maior. Quando o efeito da insulina alcança seu pico máximo, a glicemia se reduz. Para evitar a indução de possíveis reações hipoglicêmicas, a alimentação deve ser administrada em correspondência ao período anterior de máxima atividade insulínica (Feldman, 1989; Hoening, 2002; Nelson, 1992). Segundo Allen (1987), devido à semelhança na seqüência de aminoácidos, a insulina suína é menos imunogênica no cão que as insulinas bovina e mista (suína e bovina).

Os fatores que podem afetar a absorção da insulina e seu tempo de ação são: o local da aplicação, o grau de atividade física, a dosagem e a espécie de origem da insulina. O fator mais importante de todos é a variação individual, além da obesidade (Mattheeuws et al., 1984).

As insulinas NPH e a PZI, de 100 unidades/ml (U-100) são as preparações disponíveis para a maioria dos veterinários. Devido ao fato de cães pequenos a mini e gatos necessitarem de doses bastante baixas, a insulina pode ser diluída em solução salina para facilitar a administração da quantidade correta pelo proprietário. Pode-se preparar uma diluição de 1:10 de modo que uma seringa de 100 unidades cheia contenha somente 10 unidades de insulina. Entretanto, alguns farmacêuticos relutam em diluir a insulina pois já foi relatado que esta é instável. Neste sentido, caso ocorram problemas na regulação do paciente com insulina diluída, o clínico deve

suspeitar da ocorrência da inativação (Feldman, 1989).

O tratamento de rotina para o diabetes mellitus descrito a seguir, foi proposto por Nelson (1985 a). Inicialmente o paciente deve ser hospitalizado até a estabilização da glicemia. A insulina comumente utilizada é a NPH, em dose matinal única. Cães pequenos (pesando menos de 15 kg) recebem cerca de 1 U/kg e os cães maiores (pesando mais de 25kg) 0,5 U/kg de insulina. Entretanto, a dose de insulina é melhor determinada pela superfície corporal, em m². Geralmente, quanto maior o animal, menor a dose necessária por Kg de peso corporal. É preferível iniciar-se com doses relativamente pequenas, uma vez que é mais fácil o controle de uma hiperglicemia do que o de uma crise hipoglicêmica. Após o início da terapêutica insulínica estes cães recebem alimentos enlatados específicos para seu peso corpóreo. Cães pequenos recebem cerca de 75 Kcal/kg de peso ao dia enquanto que os cães maiores recebem 40 Kcal/kg/dia. No entanto, eles recebem aproximadamente metade de sua ração calórica após a injeção de insulina e o restante 6 a 12 horas mais tarde (Nelson, 1985a).

Os cães demoram de 2 a 4 dias para equilibrar a homeostasia de glicose após o início da administração de insulina ou após qualquer modificação do tipo ou posologia da insulina. Por isso eles não são criticamente monitorizados nos 2 ou 3 dias. A glicemia é determinada uma ou duas vezes à tarde para se identificar uma sensibilidade significativa às doses aplicadas (Nelson, 1985a).

Completado o período de estabilização, é importante a monitorização crítica da resposta de glicemia à insulina exógena. A glicemia deve ser determinada antes da aplicação da insulina e a seguir, a cada 1 ou

Tabela 1 - Propriedades de preparações de insulina suína-bovina utilizadas em cães e gatos (HOENIG, 2002).

Tipo de Insulina	Via de Administração	Início do Efeito	Tempo de Efeito Máximo		Duração do Efeito	
			Cão	Gato	Cão	Gato
Crist. Regular	IV	Imediato	½-2 h		1-4 h	
Semilente®	IM	10-30 min.	1-4 h		3-8 h	
	SC	10-30 min	1-5 h		4-10 h	
NPH(isophane)	SC	½-3 h	2-10 h	2-8 h	6-24 h	4-12 h
Lente ®	SC	Imediato	2-10 h	2-10 h	8-24 h	6-18 h
PZI	SC	1-4 h	4-14 h	3-12 h	6-28 h	6-24 h
Ultralente ®	SC	2-8 h	4-16 h	4-16 h	8-28 h	8-24 h

2 horas, por no mínimo 12 horas, mas de preferência por um período completo de 24 horas. Esta avaliação permite ao clínico determinar o efeito insulínico e tempo de ação da insulina em cada paciente, bem como o grau de flutuação na concentração sanguínea de glicose. Poderão ser necessárias alterações na posologia e tipo de insulina, frequência de administração e horário de alimentação para se obter um controle satisfatório. O controle da glicosúria também é útil, porém não deve ser empregado como único método na monitorização (Nelson, 1985a).

Não é recomendável o controle de apenas uma ou duas glicemias no período de 24 horas, devido à acentuada variação no início, pico e duração do efeito da insulina NPH e PZI. Para se conseguir um controle satisfatório poderão ser necessárias alterações na posologia e tipo de insulina, frequência de administração e horário de alimentação (Nelson, 1985a; Hoenig, 2002).

O controle da concentração urinária é útil, porém não é recomendado como método único na monitorização terapêutica (Hoenig, 2002).

Um gráfico ideal mostra que a menor glicemia (80-120mg/dl) ocorre 10 a 12 horas após a administração de insulina. A duração do efeito da insulina deve ser de 20 a 24 horas. O animal diabético bem controlado excreta urina sem glicose na maior parte do período de 24 horas, o que é imperativo na eliminação de poliúria e polidipsia (Hoenig, 2002; Nelson, 1985a).

A determinação do tempo de pico do efeito da insulina ajuda a estabelecer o esquema de alimentação. A alimentação com metade da ingestão calórica diária na hora da injeção de insulina e o restante aproximadamente duas horas antes do pico do efeito da insulina parece ser um protocolo razoável (Hoenig, 2002; Nelson, 1985a).

Quando a curva inicial de glicemia é feita no hospital, o cão deve receber a mesma quantidade e tipo de alimentação que recebe em casa. Uma curva gerada sem alimentação do cão pode, identificar o momento do pico de ação da insulina, porém não permitirá uma avaliação adequada da posologia ou duração de ação. Se a menor glicemia ocorre antes que o cão receba sua ração noturna, o intervalo de tempo entre a injeção de insulina e a ração noturna é encurtado. Se os efeitos da insulina estão desaparecendo por ocasião da ração noturna, ocorrerá um dramático aumento na glicemia após alimentação do cão. Isso constitui um indicativo de um rápido metabolismo da insulina devendo-se considerar uma passagem para a insulina PZI ou a

administração da insulina NPH duas vezes ao dia (Hoenig, 2002; Nelson, 1985a).

O objetivo da internação hospitalar é a determinação do esquema geral de tratamento insulínico, incluindo o controle preciso de glicemia e determinação exata da dose de insulina, necessidades calóricas e exercícios diários. As necessidades de insulina irão mudar um pouco quando o animal retornar para casa devido às diferenças na ingestão calórica e exercícios (Hoenig, 2002; Nelson, 1992).

Tratamento domiciliar

Uma vez determinado no hospital o tipo de insulina, sua frequência de administração, posologia aproximada e esquema de alimentação, o cão diabético pode ser mandado para casa. As necessidades de insulina geralmente se modificam em casa devido às diferenças na ingestão calórica e ao exercício (Hoenig, 2002; Nelson, 1992).

O objetivo do tratamento domiciliar consiste na manutenção da glicemia em níveis próximos do normal, prevenindo a recidiva dos sinais clínicos e as complicações a longo prazo associadas ao diabetes mellitus mal controlado (Hoenig, 2002; Nelson, 1992).

Chastain & Ganjan (1986) enfatizam que antes de liberar o animal, o clínico deve conversar com o proprietário, orientando-o sobre os cuidados necessários com o animal. Deve-se salientar os seguintes procedimentos: armazenamento da insulina em local apropriado; quantidade de insulina e velocidade de aplicação; retirada asséptica do líquido; agitação correta da preparação; remoção das bolhas de ar; e local correto para a aplicação da insulina no animal.

Após estas orientações, o animal pode ser entregue ao proprietário e o veterinário deve mostrar ao proprietário como aplicar as injeções que serão dadas em casa (Chastain & Ganjan, 1986).

Segundo Nelson (1985a) e Lilley (1988), os proprietários também devem ser instruídos para manter um registro diário que inclua os resultados de glicosúria e cetonúria matinais, dose de insulina, horário das refeições (pela manhã e à tarde), e local da injeção (que deverá variar).

Feldman (1989) afirma que o tratamento do diabetes mellitus exige proprietários capazes e dispostos que

aceitem a responsabilidade de tratar corretamente seus animais.

A grande maioria dos cães desenvolve complicações associadas à sub ou superdosagem de insulina devido a observações errôneas dos proprietários quanto à glicosúria. Por isso eles recomendam aos proprietários que monitorizem a glicose urinária, mas não a utilizem para modificar a dose de insulina prescrita. Uma glicosúria matinal persistente pode sugerir uma subdosagem, mas também pode ocorrer com uma técnica inadequada de administração de insulina, problema com a potência da insulina, rápido metabolismo da insulina, hiperglicemia insulina-induzida, prenhez, hiperadrenocorticismismo, dieta inadequada, anticorpos contra a insulina ou outros fatores. A terapêutica apropriada para a normalização da glicemia é diferente em cada um destes casos. Além disto, uma glicosúria persistentemente negativa será mais sugestiva de um diabetes bem controlada, do que de uma superdosagem de insulina (Chastain & Ganjan, 1986; Lilley, 1988; Nelson & Feldman, 1988).

Nelson & Feldman (1988) descrevem um método alternativo para o controle do paciente diabético associando a observação do proprietário quanto à recidiva de sinais clínicos, glicosúria e periódica reavaliação hospitalar quanto às respostas glicêmicas. É muito importante a opinião subjetiva do proprietário quanto à ingestão de água e diurese. No hospital, a glicosúria e a cetonúria serão avaliadas antes da refeição matinal. Caso o animal esteja respondendo adequadamente as injeções, o ideal é que a urina seja negativa para glicose e corpos cetônicos. Recomenda-se ao proprietário que ele verifique a glicosúria o maior número possível de vezes ao dia, pelo menos uma vez na semana e anote todos os resultados da semana no diário. O cão que apresentar várias glicosúrias negativas encontra-se sob adequado controle. Uma glicosúria persistente sugere um problema e exige avaliação de glicemias em um hospital o mais rápido possível, independentemente das condições do cão. Uma cetonúria eventual num paciente clinicamente sadio não deve preocupar, entretanto, se ela persistir por mais de dois dias consecutivos, o animal deverá ser reavaliado.

Periodicamente, o animal diabético deve ser reavaliado até que se alcance um controle glicêmico satisfatório. O proprietário deve administrar insulina e alimentar o animal pela manhã, como de costume. Logo após, o animal deverá ser levado ao hospital veterinário para a monitorização da glicemia de hora em hora; a terapêutica será reajustada de acordo com os resultados destes estudos. Estas glicemias avaliam

também a capacidade do proprietário em administrar a insulina, além de verificar a resposta do cão ao tratamento (Hoenig, 2002; Nelson, 1992).

De início, a reavaliação do cão diabético é recomendada uma vez a cada 7 a 15 dias até que se alcance um controle glicêmico satisfatório. Depois que o animal estiver razoavelmente estabilizado, sugere-se controles subseqüentes a cada dois a quatro meses (Hoenig, 2002; Nelson, 1992).

Uma avaliação antes das reavaliações programadas ocorrerá em qualquer uma dessas situações: cães com sinais de hiperglicemia, glicosúria persistente, anorexia, apetite voraz, polidipsia, poliúria, cetonúria persistente ou qualquer doença concorrente (Hoenig, 2002; Nelson, 1992).

Segundo Nelson (1985b) e Nelson & Feldman (1988) um cão diabético pode ocasionalmente apresentar uma persistente glicosúria matinal (1 a 2%) ou persistente poliúria, polidipsia ou polifagia a despeito da terapêutica insulínica. O proprietário também deverá observar quanto a fraqueza, letargia ou convulsões no período da tarde. Estes sinais indicam um problema com a terapêutica insulínica, devendo-se proceder uma investigação no sentido de se descobrir a causa (Hoenig, 2002; Nelson, 1992).

O veterinário deve comparar as seringas utilizadas com o tipo de insulina administrada, i.e., insulina de U-100 requer o uso de seringas U-100. Os proprietários devem ser instruídos a trazerem suas seringas e insulina quando trouxerem seu cão ao hospital. Podemos então, pedir-lhes que administrem a insulina ou solução salina de tal modo que possamos avaliar suas técnicas (Nelson, 1985b).

O método de mistura e os hábitos de armazenamento são avaliados e revisados. Caso estes problemas potenciais óbvios não sejam demonstrados como responsáveis pelo inadequado controle de diabetes, o cão deverá ser hospitalizado para uma futura avaliação (Nelson, 1985b; Allen, 1987; Nelson & Feldman, 1988).

A abordagem no cão com diabetes mellitus problemático é feita para determinar os efeitos da dose de insulina e esquema alimentar utilizados pelo proprietário. A injeção de insulina é aplicada no mesmo horário e com a mesma dose utilizada em casa, acompanhando-se o esquema diário de alimentação. As glicemias, determinadas com tiras reagentes, devem ser realizadas a cada uma ou duas horas durante 14 a 24 horas após a injeção de

insulina (Nelson, 1985b; Nelson & Feldman, 1988).

Os distúrbios mais comumente encontrados através da determinação seriada da glicose sanguínea são: hiperglicemia insulino-induzida ou "Efeito Somogyi", metabolismo rápido de insulina, antagonismo/resistência de insulina e hipoglicemia (Hoenig, 2002; Nelson, 1992).

A maioria dos cães desenvolve complicações associadas com sub ou superdosagem de insulina devido às observações errôneas dos proprietários quanto à concentração de glicose urinária. Recomenda-se aos proprietários que monitorizem a glicose urinária, porém não a utilizem para modificação da dosagem de insulina. Por exemplo, uma glicosúria matinal persistente pode sugerir uma subdosagem, porém também pode ocorrer com uma má técnica de administração de insulina, um problema com a potência da insulina, o rápido metabolismo da insulina, hiperglicemia insulina-induzida, gestação, hiperadrenocorticismo, administração de esteróides, dieta inadequada, anticorpos contra insulina e outros fatores. Assim, uma glicosúria intensa sugere subdosagem em apenas uma minoria de casos. Além disso, uma glicosúria negativa será mais provavelmente um diabetes mellitus bem controlado do que uma superdosagem de insulina (Hoenig, 2002; Nelson, 1992).

Um método para o monitoramento do tratamento do paciente diabético em casa é feito utilizando-se a combinação da observação do proprietário quanto à recidiva de sinais clínicos, glicosúria e periódica reavaliação hospitalar quanto às respostas glicêmicas. O mais importante é a opinião subjetiva do proprietário quanto à ingestão de água e diurese. O cão deverá ter um bom apetite, mas não voraz. O ideal é que a urina seja negativa para glicose antes de alimentar o animal. Pelo menos uma vez por semana, solicita-se do proprietário que verifique a glicosúria o maior número de vezes possível ao dia. Todos resultados são anotados num diário. O cão que apresentar várias glicosúrias negativas encontra-se em bom estado. Uma glicosúria persistente sugere um problema que requer avaliação de glicemias no hospital, bem como para cetonúria persistente (Hoenig, 2002; Nelson, 1992).

A determinação da hemoglobina glicosilada tem sido apregoada como um excelente recurso para a avaliação do controle glicêmico durante um período de várias semanas precedendo o exame. A intensidade de glicosilação da hemoglobina é diretamente proporcional à concentração plasmática

de glicose. Infelizmente, a concentração de hemoglobina glicosilada pode ser afetada pela idade das hemácias circulantes e pela ocorrência de uma recente hiperglicemia aguda. Além da subdosagem de insulina, a hiperglicemia pode resultar de técnica inadequada do proprietário, do rápido metabolismo da insulina, hiperglicemia induzida pela insulina. Assim, parece que a determinação freqüente de glicemias seriadas é mais valiosa (Hoenig, 2002; Nelson, 1992).

Manejo nutricional e controle de peso

Um programa alimentar visa minimizar a hiperglicemia pós-prandial, impedir ou corrigir a obesidade. O alimento deve ser absorvido com glicose no sangue pronta para ser utilizada quando a insulina injetada exerce seu efeito máximo. O fornecimento de diversas pequenas refeições, três ou quatro, ao longo do dia, começando com a administração de insulina é o melhor modo de minimizar os efeitos da glicemia pós-prandial. O fornecimento de metade da ingestão diária total de calorias por ocasião da injeção de insulina e o restante aproximadamente 6 a 10 horas depois também constitui um protocolo aceitável (Nelson, 1992).

A obesidade é associada à resistência insulínica e aumenta a tolerância à glicose (Nelson, 1992; Nelson & Couto, 1994).

A restrição calórica é o método mais comum para redução de peso usada em animais. A redução da ingestão alimentar para 60% em cães, para aquisição do peso ideal é inicialmente recomendada. Esta redução apresenta perdas de 3% do peso corporal por semana. Dietas que tem uma baixa densidade calórica (dietas pobres em gordura) e ricas em fibras ajudam na redução da ingestão calórica sem a diminuição do volume alimentar. Alimentos ricos em fibras, contendo mais do que 15% de fibra em relação à matéria seca são recomendados. Isso, combinado com uma dieta rica em carboidratos complexos (mais de 50%) e pobres em gordura (menores que 20%) podem mostrar ótimos resultados (Nelson & Lewis, 1990; Nichols, 1992). A formulação recomendada para a ração de cães diabéticos está apresentada na Tabela 2.

Os mecanismos pelos quais dietas ricas em carboidratos complexos e fibras podem afetar a glicose plasmática pós-prandial incluem prolongado esvaziamento gástrico e tempo de trânsito intestinal, hidrólise lenta de amido e demora na absorção de

glicose. O trato digestivo funciona como um reservatório, liberando lentamente monossacarídeos para o sangue num longo período de tempo. Este efeito pode complementar a ação da insulina exógena (Nelson, 1992; Nguyen et al., 1998).

Tabela 2 - Recomendações na formulação de rações para cães diabéticos

Componente	Conteúdo
Proteína (% de energia)	14-30
Gordura (% de energia)	< 20
Carboidratos (% de energia)	50-55
Energia metabolizável (Kcal/kg)	40-80
Fibra dietética total (g/100 Kcal)	> 4
Cálcio (% em matéria seca)	0,4-0,8
Fósforo (% em matéria seca)	0,2-0,7
Sódio (% em matéria seca)	0,2-0,5

Existem dois tipos de carboidratos dietéticos: açúcares simples e carboidratos complexos, estes subdividindo-se em amidos e fibras dietéticas. Os amidos produzem liberação lenta de glicose do intestino para o sangue. As fibras dietéticas retardam a digestão na luz do intestino delgado, e por isso retardam a taxa de captação pós-prandial de nutrientes. Este efeito é sinérgico à digestão lenta de amido (Nguyen et al., 1998).

Exercícios

O exercício pode ser uma arma útil no manejo da hiperglicemia pós-prandial. A rotina do exercício deve ser constante todos os dias e deve ser evitado próximo ao momento do pico de ação da insulina e pouco antes das alimentações (Nguyen et al., 1998).

Um programa de exercício físico regular, de intensidade moderada, auxilia no controle glicêmico do indivíduo com DM2, tratado ou não com insulina, sendo que seu efeito já é observado em uma única sessão de exercício. Fica caracterizado que um programa de exercício físico bem orientado e regular melhora os níveis de lipídios plasmáticos, principalmente diminuindo significativamente os triglicérides e aumentando o HDL-C, mas sem alteração significativa no C-TOTAL e no LDL-C (Silva, 2002).

Estudos têm demonstrado que o exercício físico regular melhora as condições do diabetes, facilitando a captação periférica da glicose e o metabolismo de glicogênio. Por outro lado, pouco se conhece sobre

os efeitos do exercício intenso em diabéticos, principalmente com relação ao sistema imune desses organismos (Oliveira et al., 2002).

Estudos epidemiológicos recentes, por outro lado, têm proporcionado evidências de que o nível de atividade física está associado com a incidência de diabetes mellitus não insulino-dependente (DMNID), mostrando que um programa de exercício regular pode reduzir o risco de desenvolvimento deste tipo de diabetes. Estudos realizados com animais experimentais também têm demonstrado melhoria do estado geral do diabetes pela realização crônica de exercício físico, principalmente quanto aos aspectos relacionados com o metabolismo de substratos energéticos e as secreções hormonais (Oliveira et al., 2002).

A prescrição de exercícios para diabéticos tipo II deve ter a frequência de cinco a sete vezes por semana e intensidade correspondente a 50% do VO_2 máx., a fim de assegurar aumento da sensibilidade à insulina e a perda ou manutenção do peso corporal. No entanto, pouco se conhece, entretanto, sobre os efeitos do exercício de alta intensidade em diabéticos, principalmente com relação ao sistema imune desses organismos (Oliveira et al., 2002). Alguns autores mostram que a atividade física promove aumento na assimilação de glicose e na sensibilidade à insulina pelas células (Nelson, 1992). Mas isso ocorre somente durante e imediatamente após a realização aguda do exercício (Oliveira et al., 2002).

Agentes hipoglicemiantes orais

Os agentes hipoglicêmicos orais são drogas sulfoniluréias utilizadas largamente em medicina humana, mas têm valor prático limitado na medicina veterinária. Os agentes hipoglicemiantes orais podem apresentar bons resultados quando são usados concomitantemente com a redução de peso e manejo dietético, em alguns casos (Allen, 1987).

Duas sulfoniluréias têm sido usadas para tratar cães e gatos: Glipizide, na dose de 0,25 a 0,50 mg/kg PC duas vezes ao dia e Glibenclamide, administrado na dose de 0,2mg/kg PC ao dia (Nichols, 1992). Essas drogas têm várias ações antidiabéticas, incluindo estimulação da secreção de insulina pelas células beta, transporte demorado de carboidratos no músculo e gordura, direta diminuição da glicose hepática e potencialização da ação da insulina no fígado. Possui efeitos colaterais como vômito, anorexia e hipoglicemia (Kaneko et al., 1978; Nichols, 1992).

Um derivado da leucopelargonidina, 3-0-alfa-ramnoside (100mg/kg PC/V.O.), isolado do *Ficus bengalensis*, mostrou significativa hipoglicemia e crescente ação da insulina sérica em cães normais e moderadamente diabéticos (induzidos pelo aloxano). O mecanismo de ação assemelha-se àquelas drogas que estimulam a secreção de insulina. Até o momento, não foram observados efeitos toxicológicos (Augusti. et al., 1994).

PROGNÓSTICO

Fatores como idade, tipo e tempo de diagnóstico do DM, controle metabólico, obesidade e hipertensão arterial são importantes quanto ao risco dessa complicação (Oliveira et al., 2002).

Fatores como senilidade, temperamento e presença de doenças concorrentes como uma neoplasia, determinarão a escolha entre tratamento ou eutanásia. A disponibilidade e atitude do proprietário também devem ser considerados, pois o controle bem sucedido do diabetes mellitus depende de proprietários conscientizados e de uma rotina regular (Lilley, 1988).

Levando-se em conta o envelhecimento da população canina e o aumento da prevalência do diabetes que vêm ocorrendo nos últimos anos, seria esperado um aumento da participação do diabetes como causa de óbito. Entretanto, a melhoria da assistência veterinária e o aumento da esperança de vida dos diabéticos têm resultado em que esses animais venham a óbito, não do diabetes propriamente dito, mas sim de suas complicações crônicas, não figurando, portanto, como causa básica de óbito (Franco, 1998).

REFERÊNCIAS

- Allen A.T. 1987. The endocrine pancreas. In: Drazner F.H. (ed) Small animal endocrinology. Churchill Livingstone, New York, p.161-199.
- Arduíno F. 1962. O diabetes através dos tempos. In: Arduíno F. (ed) Diabetes mellitus e suas complicações. Atheneu, Rio de Janeiro. 524p.
- Augusti K.T., Daniel R.S., Cherian S., Sheela C.G. & Naer, C.R. 1994. Effect of leucopelargonin derivate from *Ficus bengalensis* Linn. on diabetic dogs. Indian J. Med. Res. 99:82-86.
- Ayoub R.S., Yousif W.H. & Aziz, B.N. 2000. Serum glucose, cholesterol and total lipids levels and tissue lipid peroxidation in alloxan-diabetic rats treated with aqueous extract of *Nigella sativa* seeds. Iraqi J. Vet. Sci. 13:43-49.
- Brobst D.F. 1997. Pancreatic function. In: Kaneko J.J., Harvey J.W. & Bruss M.L. (ed.) Clinical biochemistry of domestic animals. 5th ed. Academic Press, San Diego, p.353-366.
- Capen C.C. 1990. Sistema endócrino. In: Thompson R.G. (ed.) Patologia veterinária especial. Manole, São Paulo, p.478-489.
- Chastain C.B. & Ganjan V.K. 1986. Clinical endocrinology companion animals. Lea & Febiger, Philadelphia, p.239-302.
- Cheville N.F. 1993. Vias metabólicas anormais: introdução à patologia veterinária. Manole, São Paulo, p 93-112.
- Coeli C.M., Ferreira L.G.F.D., Drbal M.M., Veras R.P., Camargo Jr K.R. & Cascão A.M. 2002. Mortalidade em idosos por diabetes mellitus como causa básica e associada. Revista de Saúde Pública 36:135-140.
- Feldman B.C. 1988. Diabetic ketoacidosis and hiperosmolar nonketotic syndrome. In: Morgan R.V. (ed.) Handbook of small practice. Churchill Livingstone, New York, p. 531-534.
- Feldman E.C. 1989. Enfermidades del páncreas endocrino. In: Ettinger, S.J. (ed.). Tratado de medicina interna veterinária: enfermedades del perro y el gato. 2ed. v.3. Inter-Médica, Buenos Aires, p.1511-1541.
- Finco D.R., Kurtz H.J., Low D.G. & Perman V. 1970. Familial renal disease in Norwegian Elkhound dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 156:747-760.
- Ford S.L., Nelson R.W., Feldman E.C. & Niwa D. 1993. Insulin resistance in three dogs with hypothyroidism and diabetes mellitus. J. Am. Vet. Med. Assoc. 202:1478-1480.
- Franco L.J., Mameri C., Pagliaro H., Iochida L.C. & Goldenberg P. 1998. Diabetes como causa básica ou associada de morte no Estado de São Paulo, Brasil, 1992. Revista de Saúde Pública 32:237-245.
- Hoenig M. 1988. Cetoacidose diabética. In: Kirk R.W. (ed.) Atualização terapêutica veterinária. v.2. Manole, São Paulo, p. 1247-1251.
- Hoenig M. 2002. Comparative aspects of diabetes mellitus in dogs and cats. Mol. Cel. Endocrinol. 197:221-229.
- Horowitz M., Harding P.E., Maddox A.F. & Wishart J.M. 1989. Gastric and esophageal emptying in patients with type II diabetes mellitus. Diabetologia 32:151-159.
- Jensen A.L. 1994. Serum fructosamine as a screening test for diabetes mellitus in non-healthy middle aged to older dogs. J. Vet. Med. A 41:480-484.
- Kakkar R., Kabra J., Mantha S.V. & Prasad K. 1995. Lipid peroxidation and activity of antioxidant enzymes in diabetic rats. Mol. Cel. Biochem. 151:113-119.
- Kaneko, J.J.; Mattheeuws, D.; Rottiers, R.P.; Vermeulen, A. Renal function, insulin secretion, and glucose tolerance in mild streptozotocin diabetes in the dog. American Journal of Veterinary Research, v.39, n.5, p.807-809, 1978.
- Kramer, J.W.; Klassen, J.W.R.; Rashti, L. Inheritance of diabetes mellitus in Keeshond dogs. American Journal of Veterinary Research, v.49, n.3, p.428-31, 1988.
- Lehninger, A. L. Princípios de bioquímica. São Paulo: Sarvier, 1984. p.487-535.
- Lilley, R. Diabetes mellitus in small animals. Australian Veterinary Practice, v.18, n.1, p.22-30, 1988.
- Marmor, M.; Wileberg, P.; Glickman, L.T.; Priester, W.A.; Cypess, R.H.; Hurvitz, A.I. Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in dogs. American Journal of Veterinary Research, v.43, n.3, p.465-470, 1982.
- Mattheeuws, D.; Rottiers, R.; Kaneko, J.J.; Vermeulen, A. Diabetes mellitus in dogs: relationship of obesity to glucose

- tolerance and insulin response. *American Journal of Veterinary Research*, v.45, n.1, p.98-103, 1984.
- Milne, E.M. Diabetes mellitus: an update. *Journal of Small Animal Practice*, v.28, n.8, p. 727-736, 1987.
- Nelson, R.W. Disorders of glucose metabolism, in the dog I: diabetes mellitus. *Veterinary Medicine*, v.80, n.1, p.27-36, 1985a.
- Nelson, R.W. Disorders of glucose metabolism in the dog II: complications of insulin therapy and diabetes mellitus. *Veterinary Medicine*, v.80, n.2, p.57-70, 1985b.
- Nelson, R.W. Diabetes mellitus. In: Morgan, R.V. (ed). *Handbook of small animal practice*. New York: Churchill Livingstone, 1988. p.527-531.
- Nelson, R.W. Distúrbios do pâncreas endócrino. In: Ettinger, S.J. (ed). *Tratado de medicina interna veterinária*, 3.ed. São Paulo, 1992. p.1752-1798.
- Nelson, W.N. Diabetes Mellitus. In: Birchard, S.J.; Sherding, R.G. (ed). *Saunders manual of small animal practice*. 18.ed. USA: Saunders Company, 1994a. p249-256.
- Nelson, W.N. Distúrbios do pâncreas endócrino. In: Nelson, R.W. & Couto, C.G. (ed). *Fundamentos de medicina interna de pequenos animais*. Rio de Janeiro: Guanabara, 1994b. p 413-430.
- Nelson, R.W.; Feldman, E.C. Diabetes mellitus canino. In: Kirk, R.W. (ed). *Atualização terapêutica veterinária*. São Paulo: Manole, 1988. v. 2, p.1252-1261.
- Nelson, R.W.; Lewis, L.D. Nutritional management of diabetes mellitus. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)*, v.5, n.3, p.178-186, 1990.
- Nguyen, P.; Dumon, H.; Biourge, V.; Pouteace, E. Measurement of postprandial incremental glucose and insulin changes in health dogs: influence of food adaptation and length of time of blood sampling. *Journal of Nutrition*, v.128, n.12 suppl., p.2659s-2662s, 1998.
- Nichols, R. Recognizing and treating canine and feline diabetes mellitus. *Veterinary Medicine*, v.87, n.3, p.211-222, 1992.
- Nogueira, R.B. Terapêutica do diabetes. In: Andrade, S.F. (ed). *Manual de terapêutica veterinária*, 2.ed. São Paulo: Roca, 2002.p.331-345.
- Oliveira, C.A.M.; Rogatto, G.P.; Luciano, E. Efeitos do treinamento físico de alta intensidade sobre os leucócitos de ratos diabéticos. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v.8, n.6, p.219-224, 2002.
- Silva, C.A.; Lima, W.C. Efeito benéfico do exercício físico no controle metabólico do diabetes mellitus tipo 2 à curto prazo. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo*, v.46, n.5, p.550-556, 2002.
- Stogdale, L. Definition of diabetes mellitus. *Cornell Veterinary*, v.76, p.156-74, 1986.
- Wolfsheimer, K.J. Insulin therapy in dogs and cats. *Canine Practice*, v.16, n.6, p.6-12, 1991.