

**CLÁUDIA MARISA DA SILVA GOMES**

**REVISÃO DE LITERATURA E DESCRIÇÃO DE 3  
CASOS CLÍNICOS DE DIABETES MELLITUS  
FELINA**

**Diabetes Mellitus Felina tipo 2 em gatos: paralelismo com a  
medicina humana**

**Orientadora:** Professora Doutora Joana Oliveira

**Coorientador:** Professor Dr. Pedro Morais de Almeida

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

**Faculdade de Medicina Veterinária**

**Lisboa**

**2022**

**CLÁUDIA MARISA DA SILVA GOMES**

## **Revisão de literatura e descrição de 3 Casos Clínicos de Diabetes Mellitus Felina**

**Diabetes Mellitus Felina tipo 2 em gatos: paralelismo com a medicina humana**

Dissertação defendida em provas públicas para obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 13 de Outubro de 2022, com o Despacho de Nomeação de Júri N° 287/2022, de dia 30 de Setembro de 2022 com a seguinte composição:

Presidente: Prof. Doutor David Ramilo, por delegação da Prof<sup>a</sup> Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Prof. Doutor André Menezes

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Doutora Joana Oliveira

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

**Faculdade de Medicina Veterinária**

**Lisboa  
2022**

## **Agradecimentos**

À Professora Joana Oliveira, pela disponibilidade e ajuda na realização da dissertação como minha orientadora.

Ao Professor Pedro Almeida, pelo apoio na realização da dissertação. Obrigada pela valiosa transmissão de conhecimentos ao longo destes seis anos. Poder acompanhá-lo foi uma honra.

À Dr<sup>a</sup> Tânia Dias, pelo seu carinho e apoio incondicional durante e após o estágio. Obrigada por mostrar que são as nossas fragilidades que nos tornam mais fortes e que a medicina veterinária se pratica não só com o conhecimento mas também com a persistência e paixão.

A toda a grande equipa do Hospital da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidade e Tecnologias, pelo acolhimento caloroso e disponibilidade permanente que demonstraram ter. Obrigada por me ensinarem tanto em tão pouco tempo.

À equipa do Hospital dos Animais, pela disponibilidade em me receber e por ajudarem no meu crescimento profissional.

À minha família, principalmente à minha mãe e tia Isabel, pois sem elas nada deste percurso seria possível. Obrigada pela vossa compreensão e por me deixarem tomar o caminho ambicionado com orgulho e de cabeça levantada.

À minha irmã, Sofia, por atender sempre as minhas chamadas. Obrigada por ter sentido sempre a tua presença e apoio mesmo estando longe.

À minha outra metade, Marco. Obrigada por nunca questionares as minhas opções de vida, por estares lá a torna-las possível comigo, sem hesitar, e por teres adiado alguns dos teus sonhos em prol dos meus. Obrigada por teres tornado o difícil mais fácil.

À Noémia, por ter estado sempre ao meu lado. Obrigada por ter mostrado que também se pode voar sem perder o foco na terra. Obrigada por me ensinar a amar a vida.

À Catarina, a minha companheira desta viagem. Obrigada pela amizade e sinceridade que tiveste para comigo, por me fazeres sempre rir e por me mostrar que é lutando que se alcança os nossos objetivos.

Às minhas meninas, Pati, Gonçalves, Abreu, Maria João e Soraia pela superação em conjunto deste caminho longo, nos bons e maus momentos.

Por fim, mas não menos importante, à Yara, ao Yoko, ao Chicken e à Kiwi por me terem feito companhia e dado carinho todos os dias sem exceção.

## Resumo

Conhecendo a epidemia crescente da diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) na medicina humana e o seu elevado paralelismo com a maioria da diabetes mellitus felina (DMF), esta dissertação, realizada no âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, além de apresentar três casos clínicos dentro do tema de DMF, expõe as semelhanças e diferenças entre estas duas síndromes complexas.

Cerca de 90% da DMF é caracterizada pela disfunção das células  $\beta$  do pâncreas e insulinoresistência dos tecidos que levam a uma hiperglicemia persistente. Estas alterações ocorrem por influência de um conjunto de fatores individuais, ambientais e genéticos que são muito semelhantes à DMT2 nas pessoas, pelo que este mesmo termo tem sido usado para classificar a maioria dos casos da DMF.

Os sinais clínicos, diagnóstico, tratamento e complicações da DMF são abordadas de forma generalizada referindo o mais comum, mas também os pontos menos reportados, incluindo novas terapêuticas e inovações que surgem com o trabalho em conjunto da medicina veterinária e a medicina humana.

São apresentados três casos clínicos diferentes. O primeiro reporta um caso clínico típico de DMF, o segundo caso apresenta uma situação complicada com uma periodontite associado à diabetes mellitus, muito reportado em pessoas mas com escassa abordagem nos felinos, e o terceiro caso descreve diabetes mellitus associada a pancreatite. Estes exemplos são importantes para reforçar o tipo de percurso a realizar em diferentes situações de DMF que, embora em nenhum dos casos tenha ocorrido a remissão da doença, mostra os sucessos e dificuldades desta síndrome.

**Palavras-chaves:** Diabetes mellitus; diabetes mellitus tipo 2; diabetes mellitus felina; glucose sanguínea; insulina; neuropatia diabética; periodontite; piorreia; pancreatite.

## Abstract

Knowing the growing epidemic of type 2 diabetes mellitus (DMT2) in human medicine and its high parallelism with most feline diabetes mellitus (DMF), this dissertation, carried out as part of the conclusion of the Integrated Master's Degree in Veterinary Medicine at the University Lusófona de Humanidades e Tecnologias, besides presenting three clinical cases within the theme of DMF, exposes the similarities and differences between these two complex syndromes.

Around 90% of DMF is characterized by pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction and tissue insulin resistance leading to persistent hyperglycemia. These changes occur due to the influence of individual, environmental and genetic factors that are very similar to DMT2 in people, so this same term has been used to classify most cases of DMF.

The clinical signs, diagnosis, treatment and complications of DMF are covered in a generalised way referring to the most common, but also the less reported points, including new therapies and innovations that arise with the joint work of veterinary medicine and human medicine.

Three different clinical cases are presented. The first one reports a typical clinical case of DMF, the second case presents a complicated situation with a periodontitis associated with diabetes mellitus, much reported in people but with little approach in felines, and the third case describes diabetes mellitus associated with pancreatitis. These examples are important to reinforce the type of route to take in different situations of DMF that, although in none of the cases remission of the disease occurred, shows the successes and difficulties of this syndrome.

**Keywords:** Diabetes mellitus; type two diabetes mellitus; feline diabetes mellitus; blood glucose; insulin; diabetic neuropathy; periodontitis; pyorrhea; pancreatitis.

## **Índice de abreviaturas, siglas e símbolos**

µg- Microgramas

AAHA- American Animal Hospital Association

ADP- Adenosina difosfato

AGL- Ácido gordo livre

ALIVE- Agreeing Language in Veterinary Endocrinology

ALKP- Fosfatase Alcalina

ALT- Alanina Aminotransferase

ATP- Adenosina trifosfato

BID- bis in die, duas vezes ao dia

bpm- Batimentos por minuto

CAD- Cetoacidose diabética

CAMV- Centro Atendimento Médico Veterinário

CC- Corpos Cetónicos

CIF- Cistite idiopática felina

CGEF- Complexo gengivite esofagite felina

CGS- Curva de glucose sérica

cpm- Ciclos por minuto

dl- decilitro

DM- Diabetes Mellitus

DMF- Diabetes Mellitus Felina

DMT2- Diabetes Mellitus do Tipo 2

DPP4i- Inibidores de dipeptidil peptidase 4

DRC- Doença Renal Crónica

EEG- Exame de estado geral

ESVE- Sociedade Europeia de Endocrinologia Veterinária

Et al.- E outros, da locução latina “et alli”

FC- Frequência cardíaca

FelV- Vírus da leucemia felina

fl- Fentolitro

FIV- Vírus da imunodeficiência felina

fPLI- Lipase Pancreática Felina

FR- Frequência respiratória

g- Grama

GCK- Glucocinase

GGT- gama-glutamil transferase

GLP-1 – Péptido 1-Tipo Glucagon

GLUT2 e GLUT4- Transportador de Glucose 2 e 4

GPT- Transaminase glutâmica-pirúvica

GS- Glucose Sérica

GU- Glucose urinária

HC- Hidratos de carbono

HTF- Hipertiroidismo felino

HV-ULHT- Hospital Veterinário da Universidade Lusófona de Humanidades e tecnologias

IBD- “Inflammatory bowel disease”, doença inflamatória do intestino

ICC- Insuficiência Cardíaca Congestiva

IM- Intramuscular

IR- Insulinorresistência

IRIS- International Renal Interest Society

ITU- Infecção do trato urinário

IU- Unidades internacionais

IV- Intravenoso

K/ $\mu$ L- Mil células por microlitro

Kg- Quilograma

l- litro

LR- Lactato de Ringer

M/ $\mu$ L- Milhão por microlitro

MCG- Monitorização continua de glucose

mg- Miligramas

mmHg- Milímetros de mercúrio

mmol- Milimol  
mOsm- Miliosmoles  
mRNA- Ácido ribonucleico (RNA) mensageiro  
NaCl- Cloreto de sódio  
OMS- Organização mundial da saúde  
OVH- Ovariohisterectomia  
P2X e P2Y- Recetores purinérgicos  
PAFF- Punção aspirativa de agulha fina  
PD- Polidipsia  
pg- Picograma  
PO- Per os  
PT- Proteínas Totais  
PU- Poliúria  
QID- Quatro vezes ao dia, da locução latina “*quater in die*”  
RE- Retículo endoplasmático  
RER- Retículo Endoplasmático Rugoso  
ROS- Espécies reativas a oxigénio  
SC- Subcutânea  
SGLT1/2i -Inibidores do cotransportador sódio-glucose-1 e 2  
SHH- Síndrome Hiperosmolar Hiperglicémica  
SID- Uma vez por dia  
SU- Sulfonilureias  
TCA- Ciclo do Ácido Tricarboxílico  
TRC- Tempo de Repleção Capilar  
TRCP- Tempo de Repleção da Prega Cutânea  
ULHT- Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias  
TC- Tomografia computadorizada  
TID- Três vezes ao dia, da locução latina “*ter in die*”  
TZD- Tiazolidinedionas  
WASAVA- World Small Animal Veterinary Associati

## Índice Geral

|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Estágio Curricular .....                                                            | 16 |
| Introdução.....                                                                        | 22 |
| 2. Anatomia e fisiologia do pâncreas .....                                             | 22 |
| 2.1. Pâncreas endócrino.....                                                           | 23 |
| 2.1.1. Ilhotas de Langerhans .....                                                     | 23 |
| 2.1.2. Regulação hormonal das Ilhotas de Langerhans.....                               | 24 |
| 2.2. Insulina .....                                                                    | 25 |
| 2.2.1. Células $\beta$ : Síntese e secreção de insulina .....                          | 26 |
| 2.2.2. Ação da insulina .....                                                          | 27 |
| 3. Classificação da Diabetes Mellitus .....                                            | 28 |
| 3.1. Diabetes Mellitus Tipo 2.....                                                     | 30 |
| 3.1.1. Definição.....                                                                  | 30 |
| 3.1.2. Etiologia e Fisiopatologia.....                                                 | 30 |
| 3.1.2.1. Disfunção das células $\beta$ .....                                           | 30 |
| 3.1.2.2. Insulinorresistência .....                                                    | 32 |
| 3.1.3. Epidemiologia e Fatores de Risco.....                                           | 33 |
| 3.1.3.1. Genética .....                                                                | 34 |
| 3.1.3.2. Obesidade.....                                                                | 34 |
| 3.1.4. Apresentação clínica .....                                                      | 35 |
| 3.1.5. Diagnóstico.....                                                                | 35 |
| 3.1.6. Tratamento.....                                                                 | 37 |
| 3.1.6.1. Estilo de vida: dieta/nutrição e exercício físico.....                        | 37 |
| 3.1.6.2. Hipoglicemiantes orais .....                                                  | 38 |
| 3.1.6.3. Insulinoterapia.....                                                          | 41 |
| 3.1.7. Monitorização .....                                                             | 44 |
| 3.1.8. Complicações.....                                                               | 47 |
| 3.1.8.1. Neuropatia Diabética .....                                                    | 47 |
| 3.1.8.2. Doença renal crónica (DRC).....                                               | 48 |
| 3.1.8.3. Doença cardiovascular .....                                                   | 48 |
| 3.1.8.4. Doença periodontal.....                                                       | 49 |
| 3.1.8.5. Pancreatite .....                                                             | 49 |
| 3.1.8.6. Cetoacidose Diabética (CAD) e Síndrome hiperglicémico hiperosmolar (SHH) .... | 50 |
| 3.1.9. Prognóstico.....                                                                | 51 |

|          |                                                                                                    |    |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.       | Material e Métodos.....                                                                            | 51 |
| 5.       | Casos Clínicos .....                                                                               | 52 |
| 5.1.     | Caso clínico 1 – Miffy.....                                                                        | 52 |
| 5.1.1.   | Paciente.....                                                                                      | 52 |
| 5.1.2.   | História Clínica.....                                                                              | 52 |
| 5.1.3.   | Exame de estado geral (EEG) .....                                                                  | 52 |
| 5.1.4.   | Lista de problemas .....                                                                           | 53 |
| 5.1.5.   | Diagnósticos diferenciais.....                                                                     | 53 |
| 5.1.6.   | Plano.....                                                                                         | 54 |
| 5.1.7.   | Exames complementares de diagnóstico.....                                                          | 54 |
| 5.1.7.1. | Hemograma.....                                                                                     | 54 |
| 5.1.7.2. | Análises Bioquímicas .....                                                                         | 54 |
| 5.1.7.3. | Tiroxina total (T4 total).....                                                                     | 55 |
| 5.1.7.4. | Análise de urina .....                                                                             | 55 |
| 5.1.7.5. | Frutosamina.....                                                                                   | 55 |
| 5.1.7.6. | Ecografia abdominal.....                                                                           | 55 |
| 5.1.7.7. | Teste point of care para qualificação da imunoreatividade da lipase pancreática felina (fPLI)..... | 55 |
| 5.1.8.   | Diagnóstico definitivo.....                                                                        | 55 |
| 5.1.9.   | Tratamento.....                                                                                    | 56 |
| 5.1.10.  | Evolução .....                                                                                     | 56 |
| 5.2.     | Caso clínico 2 – Riscas .....                                                                      | 59 |
| 5.2.1.   | Paciente.....                                                                                      | 59 |
| 5.2.2.   | História Clínica.....                                                                              | 60 |
| 5.2.3.   | Exame de estado geral (EEG) .....                                                                  | 60 |
| 5.2.4.   | Exame estomatológico dirigido.....                                                                 | 60 |
| 5.2.5.   | Lista de problemas .....                                                                           | 60 |
| 5.2.6.   | Diagnósticos diferenciais.....                                                                     | 60 |
| 5.2.7.   | Plano.....                                                                                         | 61 |
| 5.2.8.   | Exames complementares de diagnóstico.....                                                          | 61 |
| 5.2.8.1. | Corpos Cetónicos .....                                                                             | 61 |
| 5.2.8.2. | Hemograma.....                                                                                     | 61 |
| 5.2.8.3. | Ionograma com gasimetria.....                                                                      | 62 |
| 5.2.8.4. | Análises bioquímicas .....                                                                         | 62 |
| 5.2.8.5. | Análise de urina com cultura bacteriológica .....                                                  | 63 |

|          |                                                                                                           |     |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.2.8.7. | Ecografia abdominal.....                                                                                  | 63  |
| 5.2.9.   | Diagnóstico definitivo.....                                                                               | 63  |
| 5.2.10.  | Tratamento.....                                                                                           | 64  |
| 5.2.11.  | Evolução .....                                                                                            | 64  |
| 5.3.     | Caso clínico 3 – Symone .....                                                                             | 67  |
| 5.3.1.   | Paciente.....                                                                                             | 67  |
| 5.3.2.   | História Clínica.....                                                                                     | 67  |
| 5.3.3.   | Exame de estado geral (EEG) .....                                                                         | 67  |
| 5.3.4.   | Lista de problemas .....                                                                                  | 68  |
| 5.3.5.   | Diagnósticos diferenciais.....                                                                            | 68  |
| 5.3.6.   | Plano.....                                                                                                | 68  |
| 5.3.7.   | Exames complementares de diagnóstico.....                                                                 | 68  |
| 5.3.7.1. | Hemograma.....                                                                                            | 68  |
| 5.3.7.2. | Ionograma com gasimetria .....                                                                            | 68  |
| 5.3.7.3. | Análises bioquímicas .....                                                                                | 69  |
| 5.3.7.4. | Tiroxina total (T4 total).....                                                                            | 69  |
| 5.3.7.5. | Análise de urina com cultura bacteriológica .....                                                         | 70  |
| 5.3.7.6. | Frutosamina.....                                                                                          | 70  |
| 5.3.7.7. | Ecografia abdominal.....                                                                                  | 70  |
| 5.3.7.8. | Teste <i>point of care</i> para qualificação da imunoreatividade da lipase pancreática felina (fPLI)..... | 71  |
| 5.3.8.   | Diagnóstico definitivo.....                                                                               | 71  |
| 5.3.9.   | Tratamento.....                                                                                           | 71  |
| 5.3.10.  | Evolução .....                                                                                            | 71  |
| 6.       | Discussão.....                                                                                            | 72  |
|          | Conclusão .....                                                                                           | 84  |
|          | Bibliografia .....                                                                                        | 86  |
|          | Anexo I.....                                                                                              | I   |
|          | Apêndice I.....                                                                                           | II  |
|          | Apêndice II.....                                                                                          | III |

## Índice de Figuras

|                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1</b> - Comparação anatômica do pâncreas do gato com o pâncreas de humano. ....                     | 23 |
| <b>Figura 2</b> - Comparação da estrutura e composição das Ilhotas de Langerhans no gato e na<br>pessoa. .... | 24 |
| <b>Figura 3</b> - Estrutura de insulina. ....                                                                 | 26 |
| <b>Figura 4</b> - Fisiologia de células $\beta$ .....                                                         | 27 |
| <b>Figura 5</b> - Fisiologia da célula $\beta$ (A) e disfunção da célula $\beta$ (B). ....                    | 31 |
| <b>Figura 6</b> - Bomba de infusão de insulina Omnipod® .....                                                 | 42 |
| <b>Figura 7</b> - Main coon com dispositivo de monitorização contínua de glucose (MCG) e sua<br>leitura. .... | 46 |
| <b>Figura 8</b> - Ilustração da escala de condição corporal do gato da WSAVA. ....                            | I  |

## Índice de Gráficos

|                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Gráfico 1-</b> Casuística de animais de companhia acompanhados no estágio curricular por espécie. ....                      | 17 |
| <b>Gráfico 2-</b> Casuística de cães e gatos com afeções endócrinas observadas durante estágio. ...                            | 20 |
| <b>Gráfico 3 -</b> Primeira curva de glucose de 12h da Miffy, após quatro semanas com 1UI/gato de glargina a cada 12h. ....    | 58 |
| <b>Gráfico 4 -</b> Terceira curva de glicémia de 12h da Miffy, após mudança da dose para 3UI/gato de glargina a cada 12h. .... | 58 |
| <b>Gráfico 5 -</b> Primeira curva de glicémia do Riscas, com 2UI/gato de glargina, via SC, a cada 12h. ....                    | 65 |
| <b>Gráfico 6 -</b> Segunda curva de glicémia do Riscas, com 3UI/gato de glargina, via SC, a cada 12h. ....                     | 66 |

## Índice de Tabelas

|                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1</b> - Casuística de consultas e internamento, por área médica, acompanhadas durante todo o estágio..... | 18 |
| <b>Tabela 2</b> - Casuística de patologias endócrinas observadas durante todo o estágio.....                        | 20 |
| <b>Tabela 3</b> - Casuística de cirurgias acompanhadas durante todo o estágio.....                                  | 21 |
| <b>Tabela 4</b> - Análises bioquímicas da Miffy na primeira consulta no HV-ULHT. ....                               | 54 |
| <b>Tabela 5</b> - Análises urinárias com amostras de urina da Miffy, antes e depois do tratamento.                  | 56 |
| <b>Tabela 6</b> - Evolução de parâmetros de controlo e tratamento da diabetes e obesidade da Miffy. ....            | 59 |
| <b>Tabela 7</b> - Hemograma do Riscas à entrada do HV-ULHT.....                                                     | 61 |
| <b>Tabela 8</b> - Ionograma com gasimetria do Riscas à entrada do HV-ULHT. ....                                     | 62 |
| <b>Tabela 9</b> - Parâmetros das bioquímicas do Riscas à entrada do HV-ULHT. ....                                   | 63 |
| <b>Tabela 10</b> - Evolução de parâmetros de controlo da diabetes e CGEF do Riscas com o tratamento. ....           | 66 |
| <b>Tabela 11</b> - Ionograma com gasimetria da Symone, realizado em consulta. ....                                  | 69 |
| <b>Tabela 12</b> - Análises bioquímicas da Symone em consulta.....                                                  | 69 |
| <b>Tabela 13</b> - Análise de urina com cultura bacteriológica da Symone durante consulta. ....                     | 70 |

## Índice de Quadros

|                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Quadro 1-</b> Objetivos no tratamento da DM em cães e gatos, proposto pela ESVE, segundo o projeto ALIVE.....    | 37  |
| <b>Quadro 2-</b> Classificação de diabetes mellitus, em medicina humana, proposta em 2019 por OMS. ....             | II  |
| <b>Quadro 3-</b> Duração do efeito e pico de atividade (nadir) de alguns tipos de insulina em gatos e pessoas. .... | III |

## 1. Estágio Curricular

O estágio curricular decorreu em dois hospitais veterinários de animais de companhia, em Lisboa, permitindo a observação de duas realidades diferentes. O primeiro decorreu no Hospital dos Animais, entre 13 de setembro a 30 de novembro de 2021, e o segundo decorreu no Hospital Veterinário da Universidade Lusófona Humanidades e Tecnologias (HV-ULHT), entre 6 de dezembro de 2021 a 25 de março de 2022.

A primeira parte do estágio teve como objetivo abranger as diversas áreas da clínica veterinária geral e cirúrgica, através da inclusão no funcionamento do serviço de um hospital privado focado nas condicionantes da relação animal/tutor. Por outro lado, a segunda parte do estágio foi direcionada para a medicina interna e para a sub-especialidade de endocrinologia, em particular, em um serviço com estrutura académica, dedicado essencialmente ao animal e à exploração cientificamente orientada das suas patologias.

O período no Hospital dos Animais englobou 440 horas no total, das quais durante a manhã/tarde o acompanhamento foi concentrado em cirurgia e realização de tomografia computadorizada (TC) e durante a tarde/noite o acompanhamento incidia nos cuidados de internamento e consultas. O período no HV-ULHT englobou 600 horas de estágio, os primeiros três meses focaram-se mais na medicina interna e o último mês em consultas dentro da medicina geral e endocrinologia.

Nas diversas cirurgias, houve oportunidade de passar pelos postos como 2<sup>a</sup> cirurgiã, anestesista e ajudante de cirurgia, o que aumentou o conhecimento prático desde a preparação pré-cirúrgica do animal até o pós-cirúrgico. Isto permitiu treinar todos os passos que estão incluídos neste processo: a escolha e administração dos fármacos pré-anestésicos, de indução, intra e pós cirúrgicos; colocação de cateter e entubação dos animais; a tricotomia e assepsia das várias regiões a serem intervencionadas; a preparação do animal na mesa cirúrgica; o manuseamento do material cirúrgico aplicando diferentes técnicas consoante o tipo de cirurgia; e acompanhamento do animal no pós-cirúrgico.

Em relação ao internamento, foi possível monitorizar os animais através de exames físicos, preparar e administrar medicações, manejo de lesões, execução de pensos, algaliação de cães e gatos, lavagens vesicais, fazer recolha de amostras biológicas e processá-las, colocação de cateteres e ainda atuar juntamente com as equipas nas situações de urgência. As passagens de casos clínicos realizadas nas mudanças de turnos, deram oportunidade para participação nas discussões dos diagnósticos, tratamentos e prognósticos realizados a cada animal internado podendo observar as suas evoluções.

As consultas permitiram trabalhar a comunicação com os tutores e a abordagem médica tanto numa consulta de acompanhamento como numa primeira consulta. Foi possível observação e participação ativa, recolhendo histórias clínicas e traçando planos diagnósticos e terapêuticos sempre que necessário. Foram abordadas uma grande variedade de situações, desde consultas de vacinas, com a administração destas e transmissão aos tutores de todos os cuidados a ter com o animal, até consultas de casos mais complexos com necessidade de realizar raciocínios médico veterinários mais árduos.

Parte do estágio foi dedicado a patologias endócrinas, área do tema da dissertação, o que possibilitou um estudo mais aprofundado desta especialidade ainda pouco explorada, mas cada vez mais importante na medicina veterinária.

No total foram acompanhados 660 animais, e como observado no gráfico 1, a maioria destes animais foram cães (372- 56.36%) e gatos (275- 41.67%) havendo uma pequena percentagem de outras espécies (13- 1.97%). Nas outras espécies estão incluídos essencialmente os animais exóticos (coelhos, hamster, furões, pombo, chinchila, petauros-do-açúcar e porcos vietnamitas).



**Gráfico 1-** Casuística de animais de companhia acompanhados no estágio curricular por espécie.

Dentro da clínica médica foram observados casos de várias especialidades demonstrado na tabela 1.

**Tabela 1** - Casuística de consultas e internamento, por área médica, acompanhadas durante todo o estágio.

| Área médica                           | Número absoluto | Porcentagem    |
|---------------------------------------|-----------------|----------------|
| Gastroenterologia                     | 57              | 10.20%         |
| Nefrologia/Urologia                   | 54              | 9.66%          |
| Pós – cirúrgico                       | 53              | 9.48%          |
| Infeciosas e Parasitárias             | 51              | 9.12%          |
| Endocrinologia                        | 49              | 8.77%          |
| Medicina Preventiva                   | 42              | 7.51%          |
| Urgências                             | 41              | 7.33%          |
| Imagiologia                           | 35              | 6.26%          |
| Oncologia                             | 33              | 5.90%          |
| Dermatologia                          | 24              | 4.29%          |
| Otorrinolaringologia                  | 21              | 3.76%          |
| Neurologia                            | 19              | 3.40%          |
| Cardiologia                           | 18              | 3.22%          |
| Oftalmologia                          | 16              | 2.86%          |
| Ortopedia                             | 12              | 2.15%          |
| Pneumologia                           | 11              | 1.97%          |
| Estomatologia/Odontologia             | 6               | 1.07%          |
| Reprodução, Ginecologia e Obstetrícia | 4               | 0.72%          |
| Neonatologia                          | 3               | 0.54%          |
| Outros                                | 10              | 1.79%          |
| <b>Total</b>                          | <b>559</b>      | <b>100.00%</b> |

Perante animais que possuíam mais do que um sinal clínico/patologia de áreas médicas diferentes, foi realizada uma distribuição dos casos consoante o problema clínico prevalente/principal. Na área de “Outros” estão incluídos os casos em que não houve um diagnóstico e os sinais clínicos por serem inespecíficos não se encaixam numa área médica propriamente dita, por exemplo, febre de causa indeterminada e prostração, anemia sem causa conhecida, astenia e anorexia.

Conclui-se com estes números que os casos clínicos mais presenciados foram na área de gastroenterologia, o que é expectável devido à elevada frequência de desequilíbrios gastrointestinais em animais. A maioria foram por intoxicações alimentares, ‘inflammatory bowel disease’ (IBD) ou iatrogénico (fármacos que alteram a mucosa gástrica e a flora intestinal). O mesmo acontece em relação às doenças infecciosas e parasitárias, ainda comuns em Portugal. A autora presenciou um grande número destas patologias, principalmente por falta de conhecimento/compliance dos tutores. Dentro desta classe, as patologias mais encontradas foram a parvovirose/panleucopénia, Traqueobronquite infecciosa e parasitoses, todas com possibilidade de serem prevenidas, o que nos leva a pensar se a profilaxia e mensagens de prevenção estão a ser bem aplicadas. A área de nefrologia e urologia ficou em 2º lugar pois neste estágio foi observado um grande número de pacientes com infeções do trato urinário (ITU), doença renal crónica (DRC), urolitíase e cistite idiopática felina (CIF).

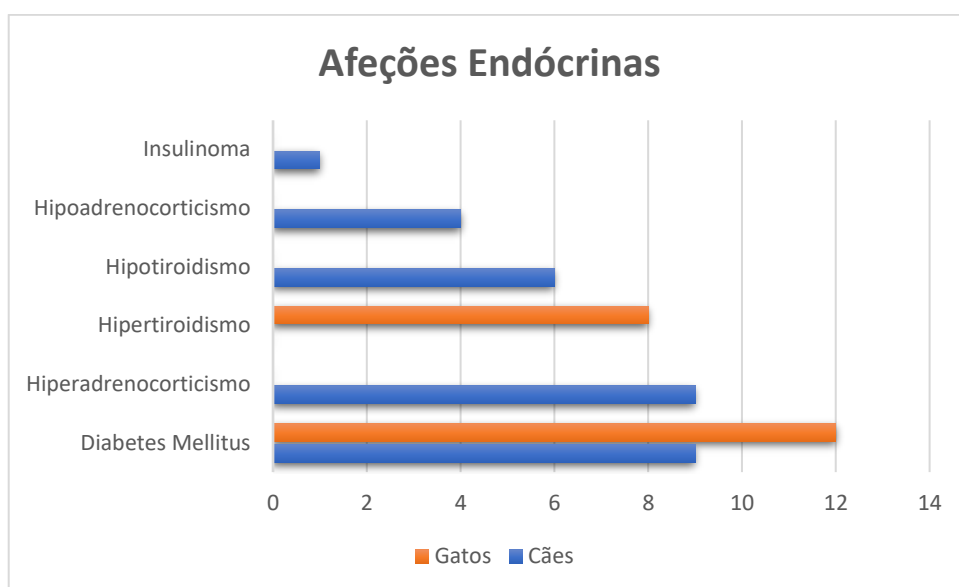
Em relação à imagiologia, estão representados apenas os casos referenciados de outros centros de atendimento médico veterinário (CAMV) para efetuarem radiografias, ultrassonografias e tomografias computadorizadas (TC), pois os restantes que necessitaram de meios de diagnóstico imagiológicos foram incluídos nas outras áreas médicas.

A endocrinologia, embora menos frequente no mundo da veterinária, ficou bem representada neste estágio, fundamentalmente devido ao interesse que a autora possui por esta especialidade, tendo acompanhado 45 casos no seu total.

Como seria expectável, as doenças endócrinas mais observadas foram a diabetes mellitus com 42.86% dos casos, o hiperadrenocorticismismo nos cães (18%) e o hipertireoidismo nos gatos (16%). Dentro de endocrinologia estas três patologias são as que têm maior incidência em veterinária, e com um crescimento contínuo visível. Foi também possível acompanhar 6 casos de hipotireoidismo, 4 de hipoadrenocorticismismo em cães e um caso de insulínoma diagnosticado e seguido em internamento e consulta (tabela 2 e gráfico 2).

**Tabela 2** - Casuística de patologias endócrinas observadas durante todo o estágio.

| Endocrinologia        | Cães      | Gatos     | Total (nº absoluto) | Total (percentagem) |
|-----------------------|-----------|-----------|---------------------|---------------------|
| Diabetes Mellitus     | 9         | 12        | 21                  | 42.86%              |
| Hiperadrenocorticismo | 9         | 0         | 9                   | 18.37%              |
| Hipertiroidismo       | 0         | 8         | 8                   | 16.33%              |
| Hipotiroidismo        | 6         | 0         | 6                   | 12.24%              |
| Hipoadrenocorticismo  | 4         | 0         | 4                   | 8.16%               |
| Insulinoma            | 1         | 0         | 1                   | 2.04%               |
| <b>Total</b>          | <b>29</b> | <b>20</b> | <b>49</b>           | <b>100.00%</b>      |

**Gráfico 2**- Casuística de cães e gatos com afeções endócrinas observadas durante estágio.

A parte de cirurgia foi menos representativa, com 101 casos no total, em que o mais acompanhado foram as orquiectomias, ovariectomias (OVH) e pequenas cirurgias (Tabela 3).

Foi importante observar e participar nos casos cirúrgicos, visto ter enriquecido a formação de médica veterinária. Por exemplo, as orquiectomias e ovariectomias (OVH's) são um ponto chave para o controlo das populações e de algumas doenças, sendo cirurgias de rotina em veterinária das quais algumas foram realizadas pela autora com supervisão. Além disso, houve oportunidade para assistir às diferentes técnicas de OVH, desde a mais convencional até à mais atual por técnica minimamente invasiva, por laparoscopia.

Dentro das pequenas cirurgias foi englobado os casos de trauma que necessitaram de pequenos encerramentos cutâneos, limpezas cirúrgicas de lesões, exérese de massas cutâneas, entre outras pequenas intervenções que perfizeram ainda um número considerável de casos. As cirurgias oftálmicas observadas incluíram apenas situações simples de correção de entropion e de encerramento de pálpebras.

**Tabela 3** - Casuística de cirurgias acompanhadas durante todo o estágio.

| <b>Procedimento cirúrgico</b>          | <b>Número absoluto</b> | <b>Percentagem</b> |
|----------------------------------------|------------------------|--------------------|
| Orquiectomia                           | 22                     | 21,78%             |
| Pequena cirurgia                       | 22                     | 21,78%             |
| Ovariohisterectomia                    | 14                     | 13.86%             |
| Cirurgia ortopédica                    | 10                     | 9.90%              |
| Mastectomia                            | 6                      | 5.94%              |
| Otohematoma                            | 5                      | 4.95%              |
| Higienização oral/extração dentária    | 4                      | 3.96%              |
| Laparotomia exploratória               | 4                      | 3.96%              |
| Resolução de prolapso retal            | 4                      | 3.96%              |
| Amputação de cauda                     | 3                      | 2.97%              |
| Cirurgia Oftálmica                     | 3                      | 2.97%              |
| Gastropexia                            | 3                      | 2.97%              |
| Resolução de hérnia inguinal/umbilical | 2                      | 1.98%              |
| Resolução hérnia diafragmática         | 2                      | 1.98%              |
| Esplenectomia                          | 1                      | 0.99%              |
| <b>Total</b>                           | <b>101</b>             | <b>100.00%</b>     |

Um dos meios de diagnóstico e evolução de doença amplamente utilizado em medicina veterinária é a imagiologia, e ambos os locais de estágio forneceram um leque abrangente de meios. Foi dado a hipótese de observar, intervir e interpretar, sempre que possível, ecocardiogramas, ultrassonografias abdominal e torácica, diversas radiografias, TC das várias regiões anatómicas e endoscopia alta. Estes processos eram com frequência associados a outras

intervenções como cistocenteses, biópsias por punção aspirativa de agulha fina (PAAF) e biópsias por pinça cirúrgica endoscópica.

O diagnóstico em medicina faz parte de todo um esquema cada vez mais rico e elaborado, havendo depois maior eficiência nos tratamentos das patologias. Além da prática de todo o raciocínio médico veterinário, foi possível efetuar vários processos de meios de diagnósticos. Uma grande parte destes abrangeram a recolha de amostras e suas manipulações para hemogramas e bioquímicas, cistocenteses para processo de urianálise, recolha de amostras cutâneas, do canal auditivo ou massas/nódulos, com observação microscópica. Por último, mas não menos importante, foi dado a oportunidade de observar e auxiliar na recolha de líquido cefalorraquidiano e de medula óssea.

No seu todo, a experiência de estágio foi muito enriquecedora, com aplicação da teoria aprendida ao longo do curso, compreendendo o funcionamento do meio hospitalar de pequenos animais. A interiorização da informação que cada profissional de saúde passou foi imprescindível para a formação da autora como pessoa e médica veterinária.

## **Introdução**

Em medicina humana a diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) é reconhecida pelo grande impacto que tem na saúde pública e o seu aumento é em parte atribuível ao envelhecimento da população e impulsionado por mudanças profundas nos comportamentos de estilo de vida e nas taxas de obesidade. A prevalência da diabetes em gatos também parece estar a aumentar e a patogénese de diabetes mellitus felina (DMF), incluindo os fatores de risco, são muito semelhantes à DMT2 nas pessoas (Delicano *et al.*, 2020).

Este trabalho, foi realizado com o objetivo de salientar a importância da interação entre medicina humana e medicina veterinária, principalmente ao que diz respeito a distúrbios que tenham pontos em comum como a DMT2 em gatos e pessoas. Numa primeira parte, o trabalho, através de uma revisão bibliográfica, vai explorar os pontos convergentes e divergentes dos meios de diagnóstico e tratamento de DMT2 nas pessoas e DMF. Por outro lado serão apresentado três casos clínicos de DMF com discussão dos casos perante a revisão bibliográfica realizada, percebendo as dificuldades e superações desta doença complexa.

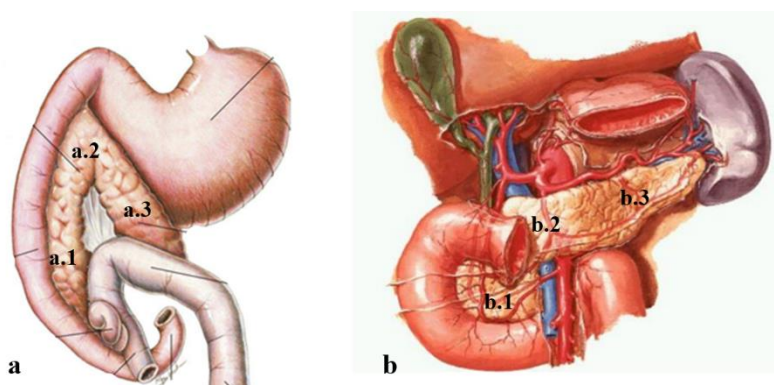
## **2. Anatomia e fisiologia do pâncreas**

O pâncreas é uma glândula complexa responsável pela homeostase da digestão e da glucose. No gato localiza-se nos segmentos epigástrico e mesogástricos da cavidade abdominal,

com espessura média de 0,5 a 1 cm, sendo constituído por um lóbulo fino (duodenal ou direito; fig.1-a.1) e um lóbulo mais curto e grosso (esplénico ou esquerdo; fig.1-a.3) que se unem no corpo pancreático (fig.1-a.2), na região do piloro (Reusch *et al.*, 2010).

Como nas pessoas, 95% do pâncreas do gato é constituído pelo componente exócrino, cuja principal função é produzir enzimas digestivas (tripsina, lipases, amilases, entre outros). Estas são encaminhadas através de uma rede ductal altamente ramificada terminando no ducto pancreático principal que em conjunto com o ducto biliar forma, no duodeno, a papila duodenal maior, conhecida também por ampola de Vater. Um segundo ducto, o ducto pancreático acessório ou ducto de Santorini, pode estar presente em 20% nos gatos, e drena as enzimas para uma segunda papila, a papila menor do duodeno, ou mesmo diretamente para o ducto pancreático principal (Barnes, 2010).

A vascularização do pâncreas no gato e na pessoa é de grosso modo análoga, em que ambas recebem o suporte sanguíneo dos ramos das artérias celíaca e mesentérica cranial e a drenagem venosa é realizada por vários afluentes da veia porta (Atkinson *et al.*, 2020; Barnes, 2010).



**Figura 1** - Comparação anatômica do pâncreas do gato com o pâncreas de humano.

Legenda: a- Pâncreas do gato; a.1-Lóbulo direito; a.2- Corpo do pâncreas; a.3- Lóbulo esquerdo; b- pâncreas de humano; b.1- Cabeça do pâncreas; b.2- Corpo do pâncreas; b.3- Cauda do pâncreas. Imagens adaptadas do Hill's Pet Nutrition, Atlas of Veterinary Clinical Anatomy e do Netter FH., 2011, Atlas de Anatomía Humana 5ª edición.

## 2.1. Pâncreas endócrino

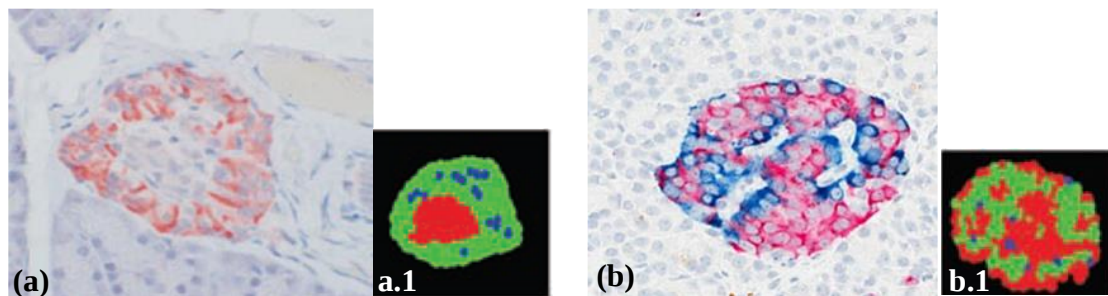
### 2.1.1. Ilhotas de Langerhans

No interstício do pâncreas, encontram-se as ilhotas de Langerhans, distribuídas aleatoriamente pelo pâncreas. Estas representam apenas 1-2% de todo o órgão, desempenhando uma função endócrina (Reusch, 2015).

São conhecidos cinco tipos celulares distintos: células alfa ( $\alpha$ ), que segregam glucagon; células beta ( $\beta$ ), normalmente em maior número que segregam insulina; células delta ( $\delta$ ), que

segregam somatostatina; células F ou PP, que segregam polipéptidos pancreáticos (PP); e as células epsilon ( $\epsilon$ ), que segregam grelina (Gil-Rivera *et al.*, 2021). Nos gatos, ao contrário do que é observado nas pessoas, as células  $\beta$  encontram-se mais na periferia da ilhota com células  $\alpha$  no centro, havendo uma disposição celular distribuída ao redor da vasculatura. Cada ilhota do pâncreas tem uma variada disposição e volume dos diferentes tipos de células, embora em todo o pâncreas sejam as células  $\beta$  e  $\alpha$  a predominar as ilhotas (Brissova *et al.*, 2005; Cabrera *et al.*, 2006; Steiner *et al.*, 2010).

As ilhotas pancreáticas são altamente vascularizadas, quando comparadas com os capilares do tecido exócrino, apresentam-se mais fenestrados, paredes mais finas e diâmetro maior (Kattner *et al.*, 2021). O sistema nervoso autônomo é o que comanda a estrutura pancreática innervada pelas vias simpática e parassimpática (Atkinson *et al.*, 2020; Wakiya *et al.*, 2021).



**Figura 2** - Comparação da estrutura e composição das Ilhotas de Langerhans no gato e na pessoa.

Legenda: (a)- seção histológica com ilhota de gato saudável, a vermelho são células  $\beta$ , por coloração imuno-histoquímica para amilina; (b)- seção histológica com ilhota de pessoa saudável, mostra células  $\beta$  a rosa e células  $\alpha$  a azul, usando insulina e glucagon; as imagens a.1 e b.2 são baseadas em imunohistoquímica, compostas por células  $\alpha$  (vermelho), células  $\beta$  (verde) e células  $\delta$  (azul). Imagem (a) adaptada de Reusch *et al.* (2010); imagem (b) adaptada do Atkinson *et al.* (2020); a.1 e b.1 adaptadas do Steiner *et al.* (2010).

### 2.1.2. Regulação hormonal das Ilhotas de Langerhans

A glucose é um monossacárido que tem como objetivo fornecer energia metabólica para a maioria das células e a sua regulação passa por processos de sinalização e transporte complexos através das células das ilhotas (Thorens, 2015).

O glucagon e a insulina são hormonas pancreáticas fundamentais para o metabolismo da glucose. Por um lado, na presença de hipoglicemia, o glucagon é libertado das células  $\alpha$  promovendo a gliconeogénese no fígado e consequentemente aumenta a glicemia. Por outro lado, em situação de hiperglicemia as células  $\beta$  segregam a insulina promovendo a absorção de glucose nos tecidos hepático, adiposo e muscular (Hatting *et al.*, 2018; Yu *et al.*, 2019). Em

geral, os níveis de insulina e glucagon variam reciprocamente, e o ratio insulina:glucagon determina o equilíbrio entre o anabolismo (armazenamento de glicose e lipídico) e o catabolismo (degradação glicogénica e lipídica e gluconeogénese) (Rorsman & Huising, 2018).

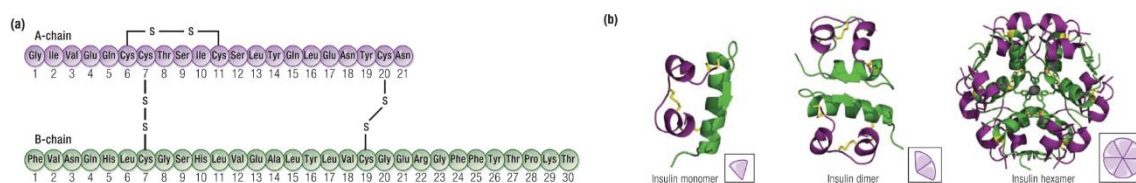
A somatostatina vai ter o papel de inibir a libertação de insulina e glucagon, ou seja, evita as hipoglicemias e ao mesmo tempo o excesso de glicémia (Rorsman & Huising, 2018). Em relação à hormona PP, ela inibe a libertação de glucagon, enquanto a grelina suprime a libertação de insulina pelas células  $\beta$ , contribui para o crescimento celular e inibe a apoptose de células  $\beta$  (Gil-Rivera *et al.*, 2021; Sakata *et al.*, 2019 Yuan *et al.*, 2021). Segundo Arnes *et al.* (2012), as células  $\epsilon$  desempenham um papel como progenitoras multipotentes, em que a maioria das células produtoras de grelina passam a células PP e  $\alpha$ , o que pode explicar a diminuição da população de células  $\epsilon$  pancreáticas em adultos.

Através do sistema nervoso também há regulação hormonal, em que a via simpática inibe os níveis de insulina no plasma e estimula a produção de glucagon, mantendo os níveis da glicémia elevados durante as condições de stress. A via parassimpática estimula a produção das quatro principais hormonas pancreáticas em simultâneo de forma a manter um equilíbrio fisiológico (Atkinson *et al.*, 2020; Wakiya *et al.*, 2021).

## 2.2. Insulina

A insulina, é uma pequena proteína, descoberta entre 1921 e 1923, com 51 aminoácidos constituída por 2 cadeias, cadeia A, composta por 21 aminoácidos, e a cadeia B, composta por 30 aminoácidos e com três pontes de dissulfeto (Flier & Kahn, 2021; Hirsch *et al.*, 2020).

Nas células  $\beta$  do pâncreas a insulina é produzida e armazenada como hexâmeros estabilizados por iões de zinco ( $Zn^{2+}$ ) (Fig. 3), na corrente sanguínea as ligações zinco-insulina dos hexâmeros são diluídas resultando na quebra dos hexâmeros em monómeros que são o estado ativo da insulina (Hirsch *et al.*, 2020; Tokarz *et al.*, 2018). A sua função principal é manter a homeostase da glucose e a sua forma de eliminação dá-se principalmente pela atividade de insulinase dentro do fígado, rins e outros tecidos (Park *et al.*, 2021; Rachdaoui, 2020).



**Figura 3-** Estrutura de insulina.

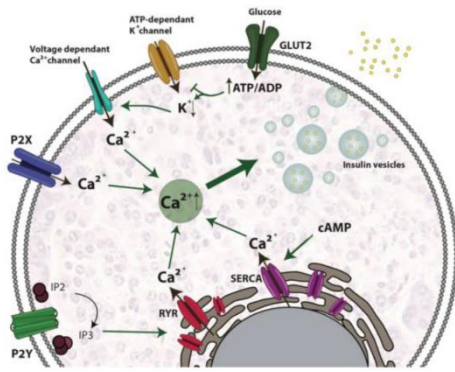
Legenda: (a) Sequência de aminoácidos (b) Estruturas tridimensionais de monômero (estado ativo da insulina), dímero e hexâmero da insulina; em roxo a cadeia-A, em verde a cadeia-B, em amarelo as ligações de dissulfeto e as esferas em cinza o  $Zn^{2+}$ ; Hexâmero composto por 3 dímeros e 2  $Zn^{2+}$ . Adaptado de Hirsch *et al.* (2020).

### 2.2.1. Células $\beta$ : Síntese e secreção de insulina

As células  $\beta$  são responsáveis pela produção de insulina. No processo de maturação a pré-proinsulina sofre uma modificação conformacional através da ação de várias proteínas no retículo endoplasmático (RE) para produzir proinsulina. Posteriormente, a proinsulina é transportada do RE para o aparelho de Golgi, entrando em vesículas imaturas secretoras e a molécula é clivada em peptídeo C e insulina. A insulina é armazenada em grânulos até que a liberação desta seja desencadeada por concentrações elevadas de glucose (Galicia-Garcia *et al.*, 2020; Park *et al.*, 2021; Tokarz *et al.*, 2018).

O aumento da glucose na circulação é detetado pelas células  $\beta$  através do transportador de glucose 2 (GLUT2), ativando o catabolismo com fosforilação da glucose pela glucocinase (GCK) que entra no ciclo do ácido tricarboxílico (TCA), aumentando a relação adenosina trifosfato/ adenosina difosfato (ATP/ADP) intracelular. Conforme esta relação aumenta, os canais de potássio dependentes de ATP da membrana plasmática fecham-se o que leva à despolarização da membrana e abertura dos canais de  $Ca^{2+}$ . O aumento de  $Ca^{2+}$  intracelular desencadeia a fusão dos grânulos de insulina na membrana plasmática, resultando na exocitose de insulina (figura 4-A) (Park *et al.*, 2021; Tokarz *et al.*, 2018).

A sinalização purinérgica, através de recetores purinérgicos P2Y e P2X, também estimula a mobilização de  $Ca^{2+}$  e regula a exocitose de insulina independentemente da glucose. (Figura 4). (Galicia-Garcia *et al.*, 2020; Park *et al.*, 2021) Existem ainda, outros fatores que influenciam e modulam a exocitose da insulina que é o caso dos aminoácidos, ácidos gordos livres, hormonas (GLP-1, hormona de crescimento, etc) e neurotransmissores (Fu *et al.*, 2013; Galicia-Garcia *et al.*, 2020).



**Figura 4-** Fisiologia de células  $\beta$

Legenda: GLUT2- transportador de glucose 2; P2X- recetor purinérgico X; P2Y-recetor purinérgico Y; IP2- inositol 1,3-bisfosfato; IP3- inositol 1,4,5-trisfosfato; SERCA- retículo sarco-endoplasmático  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase. Imagem adaptada de Galicia-Garcia *et al.* (2020).

Embora faltem estudos detalhados, é provável que o metabolismo pancreático da glucose seja fundamentalmente semelhante em carnívoros e não carnívoros (Schermerhorn *et al.*, 2013). Nos gatos, ainda há controvérsia em relação à existência e atividade da GCK (presente nas pessoas). Contudo, foi detetado a expressão de mRNA do GCK no pâncreas felino havendo indícios de uma relação entre a expressão de GCK e a secreção de insulina (Briens *et al.*, 2021; Schermerhorn *et al.*, 2013).

### 2.2.2. Ação da insulina

De uma forma simplificada, a secreção de insulina endógena pode ser dividida em duas fases: a fase ‘basal’, em que a insulina é segregada continuamente em uma taxa relativamente constante, e a fase ‘bolus’, em que a insulina é segregada em resposta aos nutrientes digeridos e absorvidos no intestino (nas refeições) (Gilor & Fleeman, 2022).

O papel primordial da secreção ‘basal’ da insulina é limitar a produção de lipólise e glucose hepática no estado de jejum. Este tipo de secreção é relativamente constante, mas pode mudar ao longo do tempo, por exemplo em resposta a alterações de sensibilidade à insulina como na obesidade. A insulina ‘bolus’ suprime principalmente a produção hepática de glucose e estimula a utilização da glucose pelo músculo e tecido adiposo durante o período pós-prandial, reduzindo assim a hiperglicemia após refeições. Assim, esta fase de insulina vai estar muito dependente da quantidade de hidratos de carbono (HC), gordura e proteína das refeições e do tempo de trânsito gastrointestinal (Gilor & Fleeman, 2022).

Em contraste com o GLUT2 das células  $\beta$ , o transportador de glucose no fígado, tecido adiposo e músculo esquelético é insulino dependente designando-se de transportador de glucose 4 (GLUT4) e é responsável pela eliminação pós-prandial de glucose nestes tecidos (Olson, 2012).

O musculo esquelético é um dos órgãos extra-pancreáticos mais importantes na regulação da glicemia. A insulina estimula a síntese do glicogénio muscular, aumentando a absorção de glucose do plasma (Galicia-Garcia *et al.*, 2020).

No tecido adiposo a insulina atua como um estimulador da absorção de glucose, suprime a hidrólise de triglicéridos e induz a absorção de ácidos gordos livres (AGL's) da circulação (Galicia-Garcia *et al.*, 2020).

No fígado a insulina atua de forma direta, através dos recetores hepáticos de insulina, mas também indiretamente, atuando no tecido adiposo com redução de AGL's circulantes, no pâncreas inibindo a produção de glucagon pelas células  $\alpha$ , e no cérebro por alterar a sinalização neural. De salientar que a importância relativa de cada um destes mecanismos permanece pouco clara (Edgerton *et al.*, 2021).

### **3. Classificação da Diabetes Mellitus**

A classificação de DM é essencial pois a hiperglicemia pode ser comum a todos os tipos de diabetes, mas a etiologia, mecanismos patogénicos subjacentes, história natural e tratamento diferem. Contudo, alcançar a classificação ideal não é fácil pelo fato de ser uma patologia complexa, e assim, a sua classificação tem sofrido várias alterações ao longo do tempo (Gilor *et al.*, 2016).

#### **➤ Classificação de Diabetes Mellitus em pessoas**

Em medicina humana foi proposto uma nova classificação de DM (Apêndice I), elaborada pela organização mundial da saúde (OMS), com o objetivo de ajudar nas decisões de cuidados clínicos, estimular a investigação da etiologia e fornecer uma base para estudos epidemiológicos (Adler *et al.*, 2021). Assim, atualmente, em medicina humana, a DM organiza-se em 6 grupos: (1) Diabetes tipo 1 que se caracteriza por ter um alto risco de cetoacidose devido à destruição autoimune de células  $\beta$ ; (2) Diabetes tipo 2, mais comum em adultos obesos de meia-idade com estilos de vida pouco saudáveis e predisposição familiar, caracterizado pela resistência à insulina e disfunção concomitante de células  $\beta$ ; (3) Formas Híbridas de Diabetes, subdivididas em Diabetes Imunomediada de evolução lenta [antigamente referida como 'latent autoimmune diabetes in adults' (LADA)] e em Diabetes Tipo 2 com propensão a Cetose; (4) Outros Tipos Específicos de Diabetes que se subdividem em Diabetes Monogénica, em Doenças do Pâncreas Exócrino (trauma, pancreatite, neoplasia, etc), em Diabetes induzida por Fármacos ou Químicos (glucocorticoides, toxina pirinurom, etc), em Distúrbios Endócrinos

(por aumento de hormonas que antagonizam a ação de insulina como no caso da Acromegalia e Hiperadrenocorticism), em Infecções (particularmente vírus como o citomegalovírus e adenovírus em pessoas), em Formas Incomuns de Diabetes Imunomediada e finalmente em Outras Síndromes Genéticas (todos os restantes síndromes que se associam a diabetes); (5) Diabetes Sem Classificação, que serve para classificar os indivíduos provisoriamente; (6) Hiperglicemia Detetada Pela 1ª Vez Durante Gestação (Adler *et al.*, 2021; Petersmann *et al.*, 2019; WHO, 2019).

### ➤ **Classificação de Diabetes Mellitus em gatos**

Alguns tipos de diabetes mellitus felina (DMF) têm características semelhantes aos das pessoas, por isso a classificação da DMF foi adaptada da humana e inclui 3 grupos: (1) Diabetes Tipo 1, muito rara nos gatos, e que consiste num processo de destruição imunomediada de células  $\beta$  levando quase sempre a uma deficiência total de insulina; (2) Diabetes Tipo 2, a mais comum nos gatos, caracterizado pela resistência à insulina e disfunção das células  $\beta$ , com associação forte à genética e fatores ambientais semelhantes aos das pessoas; (3) Outros Tipos Específicos, que se referem ao desenvolvimento da diabetes através de outras doenças ou fatores diferentes das anteriores, por exemplo os distúrbios do pâncreas exócrino (a pancreatite é comum no gato), as patologias endócrinas (principalmente a acromegalia) e a administração de fármacos como os glucocorticoides em altas doses. Na categoria de Outros Tipos Específicos do gato é desconhecido casos de DM por síndromes genéticas menos ainda os genes específicos responsáveis por uma possível diabetes monogénica como nas pessoas (Gilor *et al.*, 2016; Nelson & Reusch, 2014). Além disso, ao contrário das pessoas, não há relatos de diabetes gestacional em gatos nem existem as restantes categorias da classificação da DM das pessoas (Rehman *et al.*, 2020).

Outra classificação da DM é a pré-diabetes, que na realidade ainda não é a doença em toda a sua magnitude e pode ser considerada uma DM subclínica. Trata-se de uma previsão do risco acrescido para desenvolver a patologia, sendo uma fase importante para impedir a sua evolução. Contudo, definir pré-diabetes pode ser um desafio e na realidade não há um diagnóstico bem estabelecido nem existe um teste completamente válido para determinar quais os gatos em risco de desenvolver DM (Behrend *et al.*, 2018; Gilor *et al.*, 2016).

### **3.1. Diabetes Mellitus Tipo 2**

#### **3.1.1. Definição**

A DMT2 por definição é um distúrbio metabólico que, devido à insuficiente produção de insulina pelas células  $\beta$  e/ou à resistência dos tecidos-alvo (fígado, músculos e tecido adiposo), causa um estado constante de hiperglicemia. Esta definição da doença adequa-se tanto em pessoas como em gatos (Henson & O'Brien, 2006; Rand, 2013a).

#### **3.1.2. Etiologia e Fisiopatologia**

A etiologia específica de DMT2 felina ainda não é clara e reflete vários mecanismos diferentes sendo uma doença heterogénea (Adler *et al.*, 2021). Por um lado, existe resistência à insulina (resposta reduzida dos tecidos-alvo aos níveis normais na circulação de insulina). Por outro lado, observa-se diminuição de ação das células  $\beta$  na produção de insulina (Forcada *et al.*, 2021).

##### **3.1.2.1. Disfunção das células $\beta$**

A destruição de células  $\beta$  é iniciada e propagada por uma variedade de fatores, ainda não totalmente compreendidos, que conduzem a um declínio na capacidade de segregação da insulina (Rand, 2020).

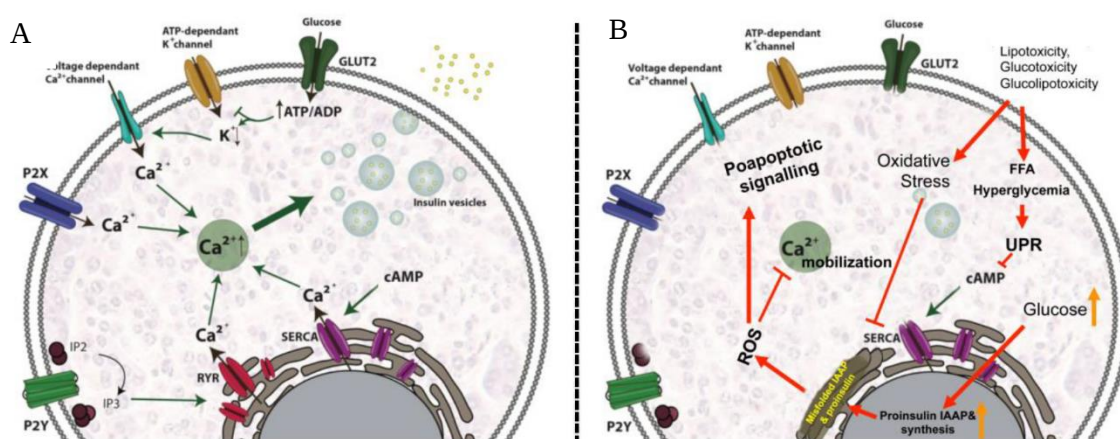
Num estado nutricional excessivo, a hiperglicemia, hiperlipidemia, insulinoresistência e inflamação crónica estão frequentemente presentes. Nestas circunstâncias, as células  $\beta$ , devido a diferenças na sua suscetibilidade genética, estão sujeitas a pressões tóxicas, que incluem o stress inflamatório, stress do RE, stress metabólico/oxidativo e stress amiloide, com o potencial de, em última análise, levar a uma perda de integridade da ilhota de Langerhan. Por exemplo, o excesso de ácidos gordos livres (AGL's) saturados e a hiperglicemia constante conduzem a uma disfunção da célula  $\beta$  com ativação das vias apoptóticas associadas a 'unfolded protein response' (UPR) através de vários mecanismos, incluindo a inibição do retículo sarco/endoplasmático  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase (SERCA) responsável pela mobilização de  $\text{Ca}^{2+}$  do RE (fig.5- B). Assim, a lipotoxicidade e a glucotoxicidade que ocorrem na obesidade, induzem o stress metabólico e oxidativo que conduz a danos das células  $\beta$  (Galicía-García *et al.*, 2020; Reusch, 2015).

Não menos importante, os elevados níveis de glucose aumentam a biossíntese de pró-insulina e de polipeptídeos amiloides das ilhotas (IAPP: islet amyloid polypeptide) nas células  $\beta$ , levando à acumulação de insulina e IAPP dobrados incorretamente e ao aumento da produção

de espécies reativas de oxigênio (ROS) (fig.5- B). Estes efeitos alteram a mobilização fisiológica de  $\text{Ca}^{2+}$  do RE, favorecem os sinais pro-apoptóticos e degradam o mRNA de proinsulina. Além disso, ocorre o aumento de libertação de interleucinas (IL)-1 que recrutam macrófagos e aumentam a inflamação local da ilhota (fig.5- B). Sem a conservação adequada da integridade da ilhota de Langerhan não há capacidade das células  $\beta$  responderem às necessidades metabólicas (Galicía-García *et al.*, 2020).

Mais de 80% dos gatos diabéticos têm deposição de amiloide pancreático. Dependendo da extensão, a amiloidose no diabético parece estar associada a uma perda de aproximadamente 50% de células  $\beta$  e a um número reduzido de ilhotas. Também nas pessoas se observa esta deposição excessiva de amiloide nas ilhotas contribuindo para a perda progressiva de células  $\beta$  em DMT2 (Jotha-Mattos *et al.*, 2021; Osto *et al.*, 2013). Porém esta deposição de amiloide relacionada com a DMT2 pode não ser causal nos gatos. Zini, *et al* (2016) observou que a deposição de amiloide nas ilhotas dos gatos com DMT2 era semelhante à do grupo de controlo, não tendo sido conclusiva a sua relação com a doença.

Conclui-se que os diversos mecanismos que prejudicam as células  $\beta$  resultam na redução da capacidade de proliferação para satisfazer a procura crescente de insulina, levando á deficiência da secreção de insulina, diminuindo a expressão do gene da insulina e, eventualmente, conduzindo à morte descontrolada de células  $\beta$ . A hiperglicemia crónica vai criar um ciclo contínuo de perda progressiva da secreção de insulina (Gottlieb & Rand, 2018).



**Figura 5** - Fisiologia da célula  $\beta$  (A) e disfunção da célula  $\beta$  (B).

Legenda: GLUT2- transportador de glucose 2; P2X- recetor purinérgico X; P2Y-recetor purinérgico Y;  $\text{IP}_2$ - inositol 1,3-bisfosfato;  $\text{IP}_3$ - inositol 1,4,5-trisfosfato; RYR: recetor do canal rianodina; SERCA- retículo sarcoplasmático  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase; FFA- ácido gordo livre; ROS- espécies de oxigénio reativo; UPR: unfolded protein response. Imagem adaptada de Galicía-García *et al.* (2020).

### 3.1.2.2. Insulinorresistência

A insulinorresistência (IR) refere-se a uma diminuição na resposta metabólica das células à insulina. O grau em que a tolerância à glucose se deteriora em indivíduos resistentes à insulina varia em função da magnitude da resistência à insulina e da capacidade do pâncreas para compensar adequadamente este defeito. Se a secreção da insulina não compensa totalmente, ocorre uma condição de hiperglicemia apesar da hiperinsulinemia (Osto *et al.*, 2013).

Além do pâncreas, existem três órgãos principais sensíveis à insulina, o músculo esquelético, o tecido adiposo e o fígado. Uma ação defeituosa da insulina nestes tecidos precede frequentemente o desenvolvimento da IR sistêmica, conduzindo assim a DMT2 de forma progressiva (Galicia-Garcia *et al.*, 2020).

A IR do músculo esquelético é considerada um dos fatores mais importantes no desenvolvimento da DMT2. Mutações que diminuam a expressão do recetor de insulina ou GLUT4, bem como qualquer defeito na via de sinalização a montante ou a jusante, que reduzam a entrada de glucose no músculo resultando num estado hiperglicémico. Os fatores ambientais podem também desempenhar um papel importante na utilização da glucose pelo músculo (por exemplo o exercício físico). Como consequência da obesidade, parece existir aumento infiltrativo de células imunitárias e secreção de moléculas pró-inflamatórias no tecido adiposo intramiocelular e perimuscular levando à inflamação dos miócitos. Esta miosite prejudica o metabolismo dos miócitos contribuindo para a IR (Galicia-Garcia *et al.*, 2020).

No tecido adiposo uma resposta anormal à estimulação da insulina pode levar a uma supressão deficiente da lipólise, a uma diminuição da absorção de glucose e a uma libertação de AGL's no plasma mesmo na presença de níveis elevados de insulina. Os AGL's em excesso vão se acumular noutros tecidos, tais como músculo e fígado. No caso do fígado, a acumulação de AGL's resulta numa diminuição da sinalização de insulina que promove a gluconeogénese hepática e prejudica a resposta estimulada pelo glucose-insulina, induzindo o desenvolvimento de DMT2 (Galicia-Garcia *et al.*, 2020).

Tanto nos humanos como nos gatos a obesidade aparenta ser o maior fator para o desenvolvimento da insulinorresistência (Reusch, 2015).

Pode ser então concluído que quando a procura crescente de produção de insulina como resultado da resistência à insulina é sobreposta à disfunção das células  $\beta$ , segue-se a hiperglicemia crónica. A hiperglicemia crónica é tóxica para as células  $\beta$  e, por sua vez, causa lesões e morte destas, reduzindo ainda mais a produção de insulina, este ciclo pode eventualmente levar à DMT2 (Osto *et al.*, 2013; Rand, 2020).

Nos gatos, esta falha de secreção de insulina pelas células  $\beta$  pode ser revertida se os efeitos tóxicos da glucose nas células  $\beta$  ainda forem reversíveis (Bloom & Rand, 2013). Como tal, os gatos com DM podem entrar em um estado de remissão total da doença. Pensa-se que o mecanismo principal da remissão diabética ocorre através da inversão da glucotoxicidade. No entanto, os estudos mostram que gatos com remissão de DMT2 podem ter recaída sem nova recuperação (Gostelow *et al.*, 2014; Gottlieb & Rand, 2013).

### **3.1.3. Epidemiologia e Fatores de Risco**

Há uma consciência crescente da DM nos gatos que é paralela à "epidemia" de DM nas pessoas. A incidência da DMT2 resulta da interação entre a predisposição genética e os fatores de risco ambientais, e o seu crescimento tem vindo a aumentar (Khan *et al.*, 2020; Lewitt, 2019).

Na medicina humana, estima-se que a DM tenha aumentado de 108 milhões (4,7% da população mundial) em 1980 para 425 milhões (8,5% da população mundial) em 2017, e 90% destes doentes têm DMT2. Portugal é o segundo país da Europa com maior prevalência nesta doença e o seu crescimento também tem sido evidente (Barreto *et al.*, 2018; Galicia-Garcia *et al.*, 2020; Raposo, 2020; Vale *et al.*, 2019; Zheng *et al.*, 2018). Já na medicina veterinária, os dados epidemiológicos de DM não são tão vastos como nas pessoas e, especialmente, quando nos referimos aos dados de Portugal. Contudo, sabe-se que a prevalência da diabetes felina pode variar entre 0,25% e 1% dependendo da população estudada e, desta percentagem de gatos com diabetes, 80% a 90% têm DMT2, sendo de longe o tipo de diabetes mais comum nesta espécie (Gottlieb & Rand, 2018; Rehman *et al.*, 2020; Reusch *et al.*, 2010). McCann T.M., *et al* (2007) usando gatos registados no seguro britânico, foi observada uma prevalência de 0,43% de gatos com DM e O'Neill *et al.* (2016) revelou um aumento de prevalência para 0,58%, em 2016.

Nos gatos, tal como nas pessoas, há evidência de vários fatores de risco associado à DMT2, sendo mais comum em gatos com idade superior 7 anos, em machos castrados, com inatividade física/sedentários, em gatos 'indoor' e obesos (Lewitt, 2019; Sparkes *et al.*, 2015). Existem estudos que mostram inclusive uma maior prevalência de DM em raças específicas como no gato burmês, o toquinês (cruzamento de siamês com burmês), no 'maine coon' e no bosque da noruega, havendo por isso uma aparente correlação entre a genética e a doença (O'Neill *et al.*, 2016; Samaha *et al.*, 2020).

### 3.1.3.1. Genética

Segundo Forcada *et al.* (2021) a ligação dos genes com a DMF é demonstrada através da existência de grupos populacionais de gatos possuírem uma maior prevalência da doença em relação a outros grupos.

Alguns genes têm demonstrado grande importância quando associados a outros fatores. Como por exemplo os polimorfismos no gene recetor da melanocortina 4 (MC4R) que, juntamente com fatores dietéticos, têm sido implicados numa maior suscetibilidade para o excesso de peso e DMT2 nos felinos. Este recetor é expresso principalmente no hipotálamo, desempenha um papel importante na regulação do equilíbrio energético e do apetite (Forcada *et al.*, 2014; Osto *et al.*, 2013).

A raça burmês australiana tem suscitado grande interesse em medicina uma vez que esta tem um risco cinco vezes maior de desenvolver DM em comparação com outros gatos de raça pura e quase três vezes superior do que o da população em geral (Lederer *et al.*, 2009; Öhlund *et al.*, 2021). Além dos gatos burmeses magros demonstrarem alterações nos perfis lipoproteicos do colesterol semelhantes aos dos gatos e pessoas obesos [concentrações de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) altas e lipoproteínas de alta densidade (HDL) baixas], também têm baixas concentrações de adiponectina (associado à DMT2 nas pessoas). Öhlund *et al.* (2021) observou concentrações mais elevadas de biomarcadores associados à resistência à insulina e/ou diabetes na raça burmês em relação às raças ‘maine coon’ e birmanês.

### 3.1.3.2. Obesidade

Segundo Hoelmkjaer & Bjornvad (2014) e Lewitt (2019) a obesidade é um dos principais fatores de risco para DMT2, e ambas as patologias têm vindo a crescer paralelamente ao longo dos anos. Por cada aumento de 1kg no peso corporal, existe um risco 4,5% maior de desenvolver DMT2 em pessoas, enquanto que nos gatos é relatado que cada aumento de 1kg no peso corporal leva a uma perda de aproximadamente 30% de sensibilidade à insulina (Andolfi & Fisichella, 2018; Reusch, 2015).

Nos EUA a elevada prevalência da obesidade foi associada também a gatos machos esterilizados e em gatos de raças específicas (bosques da Noruega e shorthair britânicos) (Chiang *et al.*, 2022; Öhlund *et al.*, 2018). Estima-se que se os gatos obesos perdessem peso para um peso normal, 13% a 18% dos casos de diabetes poderiam ser eliminados (Hoelmkjaer & Bjornvad, 2014).

O tecido adiposo é um tecido altamente ativo, segregando proteínas (adipocitocinas) envolvidas num vasto espectro de processos locais e sistêmicos do corpo. Na obesidade há um aumento das adipocitocinas pró-inflamatórias [leptina, interleucina 1 $\beta$ , interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), etc.] e uma diminuição das adipocitocinas anti-inflamatórias, o que leva a um estado inflamatório de baixo grau crônico. Além disso, acredita-se que estas mudanças influenciam várias vias metabólicas, incluindo a dislipidemia e a resistência à insulina (Clark & Hoenig, 2021; Zapata *et al.*, 2017).

#### **3.1.4. Apresentação clínica**

As manifestações clínicas surgem após prolongamento da hiperglicemia e o aparecimento de glicosúria, sendo que toda a clínica será consequência da hiperglicemia persistente e do aumento de catabolismo (Behrend *et al.*, 2018). Por norma os sinais clínicos aparecem após a glicemia estar acima do limiar da capacidade de reabsorção renal de glucose, que no gato é igual ou superior a 250–290 mg/dL (Gottlieb & Rand, 2018).

Classicamente na DMT2 o gato, tal como nas pessoas, apresenta poliúria e polidipsia (PU/PD), polifagia, perda de peso e letargia (Pippitt & Gurgle, 2016; Sparkes *et al.*, 2015). Também é possível ver sinais indiretos da doença, tais como a afeção do sistema imunitário por infeções repetidas, a cicatrização lenta de lesões e sinais de aumento da mobilização de gordura como a lipidose hepática, hepatomegalia, hipercolesterolemia, hipertriglicemia, ou de aumento do catabolismo como a sarcopenia. Embora não sejam tão comuns, os sinais gastrointestinais crónicos (vómitos, diarreia e anorexia) também podem estar associados ao DMT2 (Greco, 2018; Sparkes *et al.*, 2015).

#### **3.1.5. Diagnóstico**

Como a DMT2 é uma doença crónica que se instala lentamente, com um período latente e assintomático, esta pode passar despercebida durante vários anos. O diagnóstico, por vezes, só é feito quando já estão instaladas algumas complicações da doença. Embora, os sinais típicos da DMT2 sejam um ponto chave para o diagnóstico, devido a estas fases iniciais assintomáticas da doença, testes que detetem a doença de uma forma precoce são necessários (Behrend *et al.*, 2018; Lascar *et al.*, 2018; Ramachandran, 2014).

Nas pessoas o diagnóstico clínico da diabetes depende de um dos quatro critérios de glucose plasmática (GP): glucose plasmática de jejum (GPJ) elevada (>126 mg/dL); teste de tolerância à glucose oral de 75 g (TTGO) com GP às 2 horas superior a 200 mg/dL; GP

aleatório, com sinais e sintomas clássicos de hiperglicemia, superior a 200 mg/dL; ou nível de hemoglobina glicosilada (Hb1Ac) superior a 6,5% (Chaudhury *et al.*, 2017; Pippitt & Gurgle, 2016). Enquanto que nos felinos a diabetes é diagnosticada através de hiperglicemia persistente (superior a 180 mg/dL), glicosúria e sinais clínicos consistentes. Na ausência de sinais clínicos e/ou história clínica prévia do animal, o diagnóstico pode-se tornar mais difícil devido às hiperglicemias de *stress* que os gatos possuem em consulta. No entanto, hiperglicemias de *stress* muito altas (superiores a 16 mmol/l / 288 mg/dl) são incomuns e por norma resolvem-se em poucas horas, pelo que a monitorização repetida do sangue e da urina confirmará se existe ou não DM. A monitorização destes parâmetros no domicílio também pode ser útil quando existem dúvidas no diagnóstico (Behrend *et al.*, 2018; Sparkes *et al.*, 2015).

Independentemente da dificuldade do diagnóstico, é aconselhado rigor na anamnese, exame físico detalhado com medição de pressão arterial e uma avaliação laboratorial completa com hemograma, bioquímicas com avaliação eletrolítica, análise de urina com cultura, tiroxina (T4), triglicéridos e colesterol. Esta avaliação para além de ajudar a perceber o estado do animal irá excluir outras condições patológicas que possam dar sinais clínicos semelhantes com a DMF. A mensuração do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) também deve ser ponderada, principalmente quando são gatos diabéticos sem perda de peso ou até pelo contrário com aumento de peso, assim este exame irá excluir o hipersomatotropismo (acromegália) que é uma causa relativamente frequente da DMF (Behrend *et al.*, 2018; Fenn *et al.*, 2021).

As proteínas glicosiladas, tais como a Hb1Ac (formada pela ligação irreversível à hemoglobina) e a frutossamina (formada pela ligação às proteínas do soro) também poderão ajudar na deteção de hiperglicemia persistente. (Greco, 2018; Sparkes *et al.*, 2015) A frutossamina é essencialmente formada através da glicosilação da albumina, sendo que a concentração de frutossamina no soro está diretamente relacionada com a glicemia. Como a albumina tem um tempo médio de vida de 1 a 3 semanas, a frutossamina irá refletir uma média da glicemia de 7 a 14 dias anteriores. Tem como vantagem não ser influenciada por hiperglicemias de *stress* e de ter altas sensibilidade e especificidade (93% e 86%, respetivamente). Como desvantagem, a sua concentração entre indivíduos varia muito e pode estar normal em gatos com DM recente ou em gatos em que há uma ligeira hiperglicémia, que são gatos ainda em risco de doença. Neste último ponto a Hb1Ac é mais sensível e se for superior a 6,5% faz diagnóstico de DM (Gottlieb & Rand, 2018; Greco, 2018; Rand, 2020).

De destacar que ainda podem ser detetados outros parâmetros alterados como a hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento de enzimas hepáticas (ALP, ALT) e leucocitose por neutrofilia, devido a toda a fisiopatologia da doença que incluem a dislipidemia e processos inflamatórios (Reusch, 2015). Além disso, deve ser realizada a pesquisa de achados clinicopatológicos da cetoacidose, tendo em atenção a azotemia, hiponatremia e hipercalemia, hiperosmolaridade, bacteriúria, hematúria e piúria (Rand, 2020).

### 3.1.6. Tratamento

O objetivo mais ambicionado no tratamento de manutenção da DMT2 é a remissão da doença alcançando o controlo glicémico o mais rápido possível com glicémia abaixo do limiar renal e contornando as complicações de hipoglicemia e cetoacidose (Behrend, 2018; Chaudhury *et al.*, 2017; Sparkes *et al.*, 2015). Para facilitar o delinear do plano terapêutico de um animal diabético, a Sociedade Europeia de Endocrinologia Veterinária (ESVE) desenvolveu objetivos de tratamento para a DM (Quadro 1), através do projeto *Agreeing Language in Veterinary Endocrinology* (ALIVE) (Gilor & Fleeman, 2022).

**Quadro 1-** Objetivos no tratamento da DM em cães e gatos, proposto pela ESVE, segundo o projeto ALIVE.

#### **Considerar os seguintes objetivos, segundo recomendação do consenso ALIVE:**

1. Boa qualidade de vida do animal de estimação e do proprietário.
2. Resolução dos sinais clínicos clássicos de diabetes mellitus.
3. Evitar a hipoglicemia e a cetoacidose.
4. Normalização das condições corporais.

#### **Mecanismos fisiológicos através dos quais estes objetivos são alcançados:**

1. Diminuição da produção de glucose hepática.
2. Melhorar a sensibilidade à insulina.
3. Assegurar a disponibilidade adequada de insulina.
4. Redução da hiperglicemia pós-prandial.
5. Atender a causas ou comorbilidades subjacentes.

Adaptado de Gilor & Fleeman (2022)

#### **3.1.6.1. Estilo de vida: dieta/nutrição e exercício físico**

Comparativamente às pessoas, os gatos têm uma fraca capacidade para metabolizar altas concentrações de glucose, e têm um período pós-prandial alargado de 8 a 15 horas em

comparação com as 2-3 horas dos seres humanos (Gottlieb & Rand, 2018). O tipo de alimentação à discrição (*Ad libitum*) pode ser considerada no gato, no entanto, os clínicos têm preferência por adaptar o horário de alimentação à insulino terapia para que a administração da insulina seja dada após refeição (Gottlieb & Rand, 2018; Sparkles, 2015). Os objetivos da terapia dietética nos gatos diabéticos é fornecer calorias suficientes para manter o peso corporal ideal, minimizar a hiperglicemia pós-prandial, e facilitar a absorção da glucose aquando das refeições, para assim coincidirem com a administração da insulina (Greco, 2018).

Os gatos são carnívoros obrigatórios e na natureza a dieta de gatos selvagens consiste em presas com uma ingestão média diária de 2% de hidratos de carbono, 52% de proteína bruta e 46% de gordura bruta, contudo, as dietas comerciais de alimento seco têm em média 41% de hidratos de carbono (Gottlieb & Rand, 2018). Desta forma para a maioria dos gatos, a ingestão calórica ideal deve ser entre 200 e 250 kcal/dia, com baixo teor em hidratos de carbono (<15% de matéria seca) e rica em proteínas (>40% de matéria seca), assemelhando-se à dieta natural de um gato (Clark & Hoenig, 2021; Gottlieb & Rand, 2018; Greco, 2018). Além disso, a dieta rica em proteína ajuda a manter a sensibilidade de insulina estável no tecido adiposo preservando a massa corporal magra (Hoenig *et al.*, 2007).

Caso seja um gato que irá iniciar insulino terapia, o ideal será iniciar o tratamento sem restrição calórica e caso necessário (mas apenas após a estabilização de peso) pode ser reduzida em 20% o número de calorias diárias consumidas. Durante a perda de peso, o peso corporal do gato deve ser monitorizado de 2 a 4 semanas, com ajustes na dieta, para uma perda de 0,5 a 2% por semana (Behrend, 2018; Clark & Hoenig, 2021).

A atividade física aumenta o fluxo sanguíneo para as células musculares esqueléticas, aumentando a utilização da glucose, por isso a atividade física diária nos gatos deve ser aumentada com jogos que façam o gato exercitar, como por exemplo, a colocação dos alimentos em locais de difícil acesso ou alimentá-los com brinquedos de atividade (Galicia-Garcia *et al.*, 2020; Hoelmkjaer & Bjornvad, 2014).

### **3.1.6.2. Hipoglicemiantes orais**

Relativamente às pessoas, após ter sido estabelecido o diagnóstico, caso os níveis de HbA1C sejam relativamente baixos (< 9%), não há necessidade de se iniciar logo a insulino terapia, sendo a terapia com agentes orais uma boa escolha (Chaudhury *et al.*, 2017). Pelo contrário, os gatos com diagnóstico de DMT2 bem estabelecido, devem iniciar sempre que possível a insulino terapia, sendo os hipoglicemiantes orais reservados só para os casos em que

os tutores não aceitem administrar insulina. Assim, o uso de hipoglicêmicos orais nos gatos apenas serve para atenuar a desregulação da DMT2 e devem ser utilizados como coadjuvantes da insulinoterapia (Behrend, 2018; Greco, 2018).

A maioria das classes de medicações orais antidiabéticas passam por biguanidas, sulfonilureias (SUs), meglitinidas, tiazolidinedionas (TZDs), inibidores de dipeptidil peptidase 4 (DPP4i), inibidores do cotransportador sódio-glucose-2 (SGLT2i), e inibidores de  $\alpha$ -glucosidase (Moon *et al.*, 2017).

#### Biguanidas (Metformina)

A metformina atua na absorção de glucose no fígado e inibe a gluconeogénese, mas ao contrário do que acontece nas pessoas, nos gatos este fármaco tem um valor limitado e o seu uso tem de ser cuidadoso em doentes renais. Pode ter efeitos gastrointestinais adversos e diminuir vitamina B12 e ácido fólico, no entanto, o risco de hipoglicemia é baixo (Chaudhury *et al.*, 2017; Gloyn & Drucker, 2018; Palm & Feldman, 2013).

#### Tiazolidinedionas (TZDs)

Quanto às TZDs, estas atuam através da inibição de produção hepática de glucose, diminuição de IR periférica, aumento da absorção de glucose nos tecidos (tecido adiposo, músculo e fígado), diminuição de AGL's, redução de citocinas inflamatórias e aumento dos níveis de adiponectina (Chaudhury *et al.*, 2017).

A Troglitazona tem baixa biodisponibilidade em gatos e já não é usada em humanos tendo saído do mercado, mas a pioglitazona e a darglitazona tiveram bons resultados em gatos obesos, embora não tenham sido avaliadas em gatos diabéticos (Palm & Feldman, 2013; Sparkes, 2015).

#### Sulfonilureias (SUs)

As SUs têm como funções o aumento da secreção de insulina no pâncreas, limitar a gluconeogénese no fígado e diminuir a degradação dos lípidos em ácidos gordos. Estas podem dividir-se em agentes de primeira geração e agentes de segunda geração (glipizida, glimepirida e gliburida). As de primeira geração têm o início de ação mais lento, maior risco de hipoglicemia e são menos potentes comparativamente às de segunda geração (Chaudhury *et al.*, 2017). No gato a glipizida, é o único agente que demonstrou ter eficácia suficiente como monoterapia (Gloyn & Drucker, 2018; Greco, 2018).

### Meglitinidas

As Repaglinidas e Nateglinidas são secretagogos de insulina que partilham o mesmo mecanismo de ação de as sulfonilureias (Chaudhury *et al.*, 2017). Contudo, são hipoglicemiantes pouco usados, com ação mais curta e menos eficazes que as sulfonilureias (Palm & Feldman, 2013).

### Inibidores $\alpha$ -glucosidase (Ascarbose)

A acarbose é um inibidor da  $\alpha$ -glucosidase que atua na diminuição de absorção de glucose no intestino, diminuindo a digestão de fibras e consequentemente a produção de glucose a partir de fontes alimentares. Um dos seus principais efeitos colaterais é a flatulência e diarreia, mas tem a vantagem de não ser absorvida por via sistêmica (Greco, 2018).

### Inibidores do co-transportador de sódio-glucose (SGLT1/2i)

Os SGLT2i são agentes glicosúricos recentes e estão incluídos a canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina e bexagliflozina (Benedict *et al.*, 2022; Chaudhury *et al.*, 2017; Monami *et al.*, 2014). A sua ação vai basear-se na inibição de SGLT2, pelo que bloqueia a reabsorção de glucose no túbulo renal proximal e assim leva a uma redução da glucose independente da insulina. Estes fármacos podem, por isso, ser eficazes em estadios avançados de DM2 quando restam poucas ou nenhuma células  $\beta$  funcionais (Monami *et al.*, 2014).

Um estudo recente com bexagliflozina, num grupo de gatos diabéticos mal controlados, mostrou que em quatro semanas, todos os gatos tiveram uma redução significativa na dose de insulina e em dois indivíduos a insulina foi descontinuada. Verificou-se ainda uma diminuição significativa da glicémia sem registo de hipoglicemia (Benedict *et al.*, 2022).

A forma de atuação dos SGLT2i não é completamente eficaz pois há compensação em 30% da reabsorção da glucose pelos SGLT1 (transportadores de glucose localizados no intestino e na parte distal do túbulo proximal do rim). Isto reforça a ideia do uso da terapia combinada SGLT2/SGLT1i para maximizar o efeito da inibição do SGLT (Al-Jobori *et al.*, 2017). Existem fármacos inibidores dos dois transportadores de glucose a serem testados e no mercado, como a sotagliflozina. Um dos efeitos adversos mais comuns é a cetoacidose diabética (Cefalo *et al.*, 2019; Markham & Keam, 2019).

### Incretinas

As incretinas têm o efeito de estimular a produção de insulina pelo pâncreas e estão divididas em duas classes, os agonistas recetores de GLP-1 (injetável) e os inibidores de dipeptidil peptidase 4 (DPP4i) (Chaudhury *et al.*, 2017).

Os dados revelam que as incretinas melhoram o controlo glicémico, ao mesmo tempo que reduzem o peso corporal (principalmente os agonistas recetores de GLP-1), com risco baixo de hipoglicemia (Chaudhury *et al.*, 2017; Krämer *et al.*, 2020). Além disso, parece haver um papel importante na remissão das fases iniciais da DMT2, por expansão da massa de células  $\beta$  (Krämer *et al.*, 2020).

Os DPP4i ainda só têm estudos em gatos saudáveis e as evidências mostram que a sitagliptina não tem efeito nas concentrações pós-prandiais de glucose e insulina, pelo que não aparenta ser benéfico na diabetes mellitus felina (Nishii *et al.*, 2014). O mesmo já não acontece com os agonistas recetores de GLP-1 que nos gatos são eficientes em combinação com outras terapêuticas, pelo que quando associado à insulina e dieta é seguro e eficaz na perda de peso tendo maior probabilidade de alcançar a remissão (Behrend *et al.*, 2018; Scuderi *et al.*, 2018).

#### **3.1.6.3. Insulinoterapia**

Nos gatos a administração apenas de uma insulina ‘basal’, de ação lenta, pode levar à completa normalização das concentrações de glicémia, principalmente em gatos com tempo de trânsito digestivo lento, alimentados várias vezes por dia e/ou alimentados com uma dieta baixa em HC, pois assim não é exigida uma insulina ‘bolus’, de ação rápida (Gilor & Fleeman, 2022).

Existe uma enorme variedade de insulinas humanas e animais que podem ser usadas no tratamento dos gatos (Apêndice II), mas a abordagem inicial para a maioria dos gatos diabéticos deve ser a insulinoterapia com glargina (*Lantus*<sup>®</sup>) ou insulina protamina de zinco (PZI) com uma dose inicial de 1-2 U/gato a cada 12 horas e com ajustes de insulina a cada 7-14 dias (Behrend *et al.*, 2018; Bloom & Rand, 2014).

Contrariamente às pessoas, a maioria dos gatos, devido ao seu tamanho, necessita de doses baixas e o fabrico de canetas de insulina na veterinária é escasso. As preparações de insulina que existem têm concentrações de 40 U/ml e de 100 U/ml e não é aconselhada a diluição destas por interferir nas suas propriedades físicas e químicas. Idealmente, para efetuar uma administração de insulina mais precisa, deverá ser usada uma caneta adequada à concentração da insulina e suas doses (Sparkes, 2015). As bombas de insulina também podem ser usadas em animais, mas o custo e outras considerações práticas limitam a sua utilização. O *Omnipod*<sup>®</sup>

(fig.6) é uma bomba de insulina pequena sem tubos e que adere bem à pele, o que pode ser uma boa opção para os animais. Têm sido estudadas bombas de insulina específicas para animais de estimação, mas atualmente nenhuma está comercialmente disponível (Gilor & Fleeman, 2022).



**Figura 6-** Bomba de infusão de insulina Omnipod®.

Imagem adaptada de Omnipod (2022)

### ➤ **Insulinas de ação intermedia**

#### Suspensão de zinco de insulina suína (Caninsulin®, da empresa MSD®)

A Caninsulin®, em veterinária é comum e eficaz em cães. No entanto, como tem uma ação intermédia, os gatos geralmente obtêm um controlo deficiente da glicémia e pode envolver a utilização da insulina três vezes por dia. Como existem outras opções com ação mais longa que proporcionam maior estabilidade e taxas mais elevadas de remissão em gatos, a Caninsulin® é atualmente pouco utilizada nesta espécie (Bloom & Rand, 2014; Caney, 2013a; Gottlieb & Rand, 2018).

#### NPH (Insulina protamina neutra Hagedorn U-100)

É uma insulina recombinante humana de ação intermédia, que no gato o seu efeito é considerado curto, pelo que não é recomendado nesta espécie (Behrend *et al.*, 2018).

### ➤ **De ação longa**

#### Glargina (insulina recombinante humana U-100 e U-300 e Degludec)

A insulina glargina 100 U/mL (IGla-100) é uma insulina recombinante humana de primeira geração, solúvel em pH de 4.0 (nível de pH a que está armazenado) e por isso quando em contacto com pH neutro dos tecidos subcutâneos e sangue forma microprecipitações que permitem uma absorção lenta após a injeção. Como tal, a sua duração é adequada para a maioria dos gatos, sendo eficaz no controlo da glicémia e com taxas altas de remissão. São recomendadas doses de 0.5 U/kg a cada 12h se a glicémia for superior a 360 mg/dL e 0.25 U/kg a cada 12h se a glicémia for inferior a 360 mg/dL (Behrend *et al.*, 2018; Blonde *et al.*, 2021).

Recentemente, foram fabricadas duas novas insulinas basais de segunda geração, a insulina glargine 300 U/mL (IGla-300) e a Degludec (IDeg), com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas melhoradas e uma duração de ação mais prolongada em comparação com as de primeira geração. Vários estudos em pessoas com DMT2 referem que esta nova geração possui um controlo glicémico semelhante ao da IGla-100 mas com um risco menor de hipoglicémia (Blonde *et al.*, 2021). Estes estudos também se expandiram para gatos com DMT2 e os resultados demonstram boa eficácia no controlo da glicémia e segurança com a IGla-300, mas são necessários mais testes para perceber se realmente tem um menor risco de hipoglicemia (Linari *et al.*, 2021). Segundo Oda *et al.* (2020) o tratamento com IDeg a longo prazo aumentou o peso corporal dos gatos diabéticos em estudo e foi eficaz na melhoria do controlo glicémico. Porém mais estudos têm de ser realizados na DMF (Gottlieb & Rand, 2018; Oda *et al.*, 2020).

#### Detemir (Insulina recombinante humana U-100; Levemir)

Tal como a glargina, a detemir é um análogo da insulina humana, mas com a característica de nos espaços subcutâneos e sanguíneos ligar-se com grande afinidade à albumina, tornando-a estável e com absorção lenta. Como tal, nos gatos tem boa eficácia no controlo da glicemia e possui taxas de remissão semelhantes à glargina (Behrend *et al.*, 2018; Bloom & Rand, 2014).

Enquanto uma dose diária é adequada para os seres humanos, em gatos continua a ser recomendado duas doses por dia (Gottlieb & Rand, 2018).

#### PZI (Insulina Protamina-zinco recombinante humana U-40)

A PZI está aprovada para gatos diabéticos e como na IGla-100 a maioria dos felinos necessita de duas administrações diárias para controlo da glicémia (Behrend *et al.*, 2018).

Um estudo com 24 gatos, demonstrou uma taxa de remissão de 100% na administração de IGla-100, a cada 12h, enquanto que a PZI e a Suspensão de zinco de insulina suína tiveram uma remissão de 38% e 25%, respetivamente. Contudo este estudo não foi realizado dentro dos melhores moldes sendo limitado pelo pequeno numero de gatos de cada grupo (8 gatos por grupo) e pelo seu baixo poder estatístico (Bloom & Rand, 2014; Gostelow *et al.*, 2014). Além disso, pode ser benéfica uma transição suave de Caninsulin® para PZI e esta deve ser considerada para diabéticos mal controlados com Caninsulin® (Gostelow *et al.*, 2018).

#### ➤ **Insulina de ação curta/rápida**

As insulinas de ação curta/rápida são insulinas com hexamerizações instáveis, usadas por isso em veterinária para situações específicas agudas em que é necessário uma ação potente e

rápida com facilidade em ajustes de dose, por exemplo na CAD (Malerba *et al.*, 2019; Pipe-Martin *et al.*, 2018).

A insulina aspártica é uma insulina análoga de ação rápida e pode ser administrada via SC ou via intramuscular (IM) em que o nadir é atingido aproximadamente uma hora após a injeção e a insulina é toda consumida em cerca de 2h40min-3h. Os estudos mostram que esta insulina também é segura e útil em infusão contínua por via IV, sendo uma boa alternativa ao tratamento de CAD em relação à insulina regular. O mesmo acontece com a insulina lispro, que tem características semelhantes à insulina aspártica e mostrou ser igualmente eficaz no tempo de resolução de hiperglicemia, cetose, acidose e cetoacidose em felinos com CAD, mas com menos efeitos adversos que a insulina regular (Malerba *et al.*, 2019; Pipe-Martin *et al.*, 2018).

#### ➤ **Insulina por inalação**

A Insulina por inalação humana também é eficaz na redução da glicemia em gatos mas a farmacodinâmica e farmacocinética são desconhecidas nesta espécie não estando comercialmente disponível na veterinária (Gilor & Fleeman, 2022).

#### ➤ **Efeitos adversos da insulina**

A frequência e quantidade de efeitos adversos variam dependendo do tipo de insulina e posologia, porém, na generalidade, o risco mais preocupante e comum nos gatos é a hipoglicemia. Por isso é importante transmitir aos tutores os sinais clínicos de hipoglicemia no gato que podem incluir letargia, fraqueza, ataxia, tremores, taquipneia, hiporexia, vocalização, sialorreia, vômitos, diarreia e coma (Sparkes *et al.*, 2015; Viebrock & Dennis, 2018). Num estudo foram reportadas leituras baixas de glicemia em 21 de 67 gatos a realizarem a PZI. Os sinais clínicos de hipoglicemia desenvolveram-se em cinco gatos. Outro estudo com 55 gatos diabéticos foi identificado pelo menos um episódio de hipoglicemia em 93% destes sob um protocolo rigoroso de glargina e manejo de dieta (Viebrock & Dennis, 2018).

### **3.1.7. Monitorização**

A frequência da monitorização num gato vai variar consoante o estado e fase da terapêutica a que este se encontra, sendo recomendado a cada 4-12 semanas. Nos pacientes com diagnóstico recente a frequência deverá ser mais apertada de 7-14 dias ou caso surjam sinais clínicos de hipoglicemia. Na monitorização do primeiro dia de insulino-terapia, caso a glicemia seja < 150

mg/dL, com a medição da glicémia após 3h da administração de insulina, a dose deve ser diminuída em 50% (Behrend *et al.*, 2018; Cook *et al.*, 2012).

Além da monitorização no veterinário, deve ser instruído ao tutor para também realizar controlo do seu animal no domicílio. Através de um questionário realizado no seguimento de um estudo veterinário, apurou-se que os métodos preferidos dos tutores para monitorizar o controlo diabético em casa eram através da avaliação do comportamento geral do seu gato, do apetite e sede do animal (>89%), e só depois se seguia o peso corporal (75%) e a medição da glucose sanguínea (GS) (71%). Porém, mais de dois terços dos tutores que mediam a GS dos seus gatos afirmaram fazê-lo ‘uma ou mais vezes por dia’. Este último método tem demonstrado melhorar as taxas de remissão, reduzir a necessidade de visitas clínicas e melhorar a qualidade de vida dos tutores e gatos (Albuquerque *et al.*, 2019).

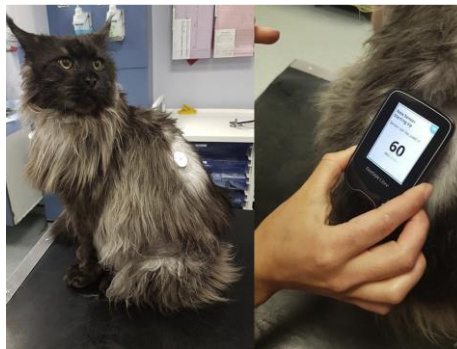
➤ Mensuração de glucose sanguínea (GS) e glucose intersticial

A manutenção de um controlo glicémico apertado tem demonstrado, em numerosos estudos, redução a longo prazo de complicações na DMT2. No entanto, manter um controlo glicémico apertado também aumenta o risco de hipoglicemia pelo que tem de ser bem medido o equilíbrio entre risco e benefício de cada situação (Gilor & Fleeman 2022).

A melhor forma de monitorizar a resposta da glucose ao tratamento, num gato diabético, é a realização da curva da glucose sanguínea (CGS), por medições seriadas da GS em domicílio ou em meio hospitalar caso o tutor não seja capaz de puncionar o seu animal. A amostra de sangue pode ser retirada por punção de veias auriculares marginais e analisada com um glucómetro portátil validado para utilização em gatos. As regiões preferenciais para punção dos vasos sanguíneos pelos tutores são a periferia do pavilhão auricular do animal (77%), a região mais medial do pavilhão seguindo-se a punção das almofadas plantares (Albuquerque 2019; Fleeman & Gostelow, 2020; Sparks *et al.*, 2015).

Uma CGS ideal de um gato diabético em tratamento tem a forma de uma bacia rasa, mas isto nem sempre é conseguido. A CGS deverá determinar o tempo de insulina consumida e mostrar a GS mais baixa (nadir). O nadir ideal é um valor entre 80-150mg/dL e a GS mais elevada não deve exceder o valor de 252-300mg/dL. Caso não seja alcançado um nadir aceitável, o tratamento deve ser ajustado, mas a hipoglicemia deve ser sempre evitada. A GS pode ser controlado por cerca de 24 horas por dia e devem ser sempre interpretadas mediante os sinais clínicos (Behrend *et al.*, 2018; Sparks *et al.*, 2015).

Os monitores contínuos de glucose (MCGs) (Fig.7), não são mais do que pequenos dispositivos que permanecem fixos na pele e que medem a glucose intersticial de forma contínua. São boas alternativas em gatos difíceis de serem puncionados. Uma das desvantagens dos MCGs é que são menos precisos quando há hipoglicemias, porém, as decisões terapêuticas geralmente não estão dependentes de concentrações de glucose inferiores a 40 mg/dL ou superiores a 400 mg/dL, pelo que o seu uso é suficiente na tomada de decisões do tratamento. Tem também a desvantagem ser menos preciso durante períodos de rápida mudança de glicémia, especialmente quando a mudança é de grande magnitude (Del Baldo *et al.*, 2021; Fleeman & Gostelow, 2020).



**Figura 7** - Main coon com dispositivo de monitorização contínua de glucose (MCG) e sua leitura. (Fleeman & Gostelow, 2020)

➤ Mensuração de glucose urinária (GU)

As medições de GU podem ser úteis, mas não é aconselhável tomar decisões apenas com base nestas medições, pois uma leitura negativa da GU significa apenas que a GS está abaixo do limiar renal, ou seja, a GS pode estar a 150 mg/dL ou a 40 mg/dL. No entanto, a concentração de GU ajuda na avaliação de um paciente quando outros dados entram em conflito, especialmente em gatos para os quais as hiperglicemias de *stress* não permitem uma obtenção de CGS precisa a leitura consistente de GU pode ajudar no ajuste de insulina (Behrend *et al.*, 2018).

A avaliação da GU pode ser realizada em ambiente hospitalar ou no domicílio existindo uma série de kits disponíveis para facilitar a colheita da amostra. A ausência de glucose na urina pode identificar uma possível remissão diabética pelo que se for consistentemente negativa a insulina pode estar a ser excessiva sendo necessário diminuir a dose (Behrend *et al.*, 2018; Caney, 2013a).

➤ Mensuração de proteínas glicosiladas

As proteínas glicosiladas, HbA1c e frutossamina, para além de serem utilizadas na confirmação do diagnóstico também são úteis na monitorização da DMF. Em veterinária a mensuração da frutossamina sérica é a mais utilizada na monitorização da diabetes e deve ser realizada de três a seis semanas após o início do tratamento e nas consultas de reavaliação conforme a necessidade (Behrend *et al.*, 2018).

Cada laboratório tem valores de referencia diferentes de frutossamina mas num consenso geral níveis acima de 400 mmol/L estão, normalmente, associados a um gato diabético não controlado e um valor muito baixo pode ser sugestivo de hipoglicemia crónica e possível remissão diabética pelo que nesta situação uma CGS deve ser realizada. De salientar que as condições que provoquem hipoproteïnemia nos felinos, como o hipertireoidismo, podem condicionar o uso de frutossamina, pois pode levar a concentrações séricas de frutossamina mais baixas devido à sua ligação à albumina (Behrend *et al.*, 2018; Caney, 2013a).

### **3.1.8. Complicações**

Os gatos têm algumas complicações semelhantes às das pessoas como a neuropatia diabética, a doença renal crónica (DRC), as doenças cardiovasculares, a periodontite, a pancreatite, a cetoacidose diabética (CAD), o síndrome hiperglicémico hiperosmolar (SHH) e a hipoglicémia (ver mais no tema 4.1.6.3. insulino-terapia- efeitos adversos) (Barreto *et al.*, 2018).

#### **3.1.8.1. Neuropatia Diabética**

A neuropatia diabética é uma complicação crónica da DM que surge em cerca de 50% dos gatos diabéticos e que à semelhança da neuropatia diabética nas pessoas, ocorre desmielinização e degeneração axonal dos nervos (Feldman *et al.*, 2019; Rand, 2020).

As pessoas com neuropatia induzida pela DM reportam dormência, formigueiro e diferentes graus de dor incluindo alodinia. É provável que anomalias sensoriais semelhantes afetem os gatos visto que existem comportamentos nos gatos diabéticos que o demonstram, como por exemplo a aversão ao toque dos membros distais, o excesso de lambeduras nos pés levando à descoloração da pele e a capacidade deficiente de saltar. A polineuropatia simétrica dos membros pélvicos é a mais frequente no gato e pode ser observada através dos tarsos descaídos, apoiados no chão, em que o animal ganha uma postura plantígrada, ataxia, paraparésia dos membros, hiporeflexia, atrofia muscular distal, e diferentes graus de

hiperestesia dos pés. Esta complicação nos felinos pode nunca reverter, reverter parcialmente ou em algumas situações ter uma resolução completa dos sinais clínicos (Katherman, 2018; Monteiro & Steagall, 2019; Rand, 2020).

#### **3.1.8.2. Doença renal crónica (DRC)**

A nefropatia diabética não é reconhecida nos gatos, ao contrário do que ocorre nas pessoas, pois nos gatos as lesões de nefrite tubulointersticial crónica e fibrose (lesões relativamente inespecíficas) são mais comuns do que as lesões glomerulares (lesões típicas da nefropatia diabética). Embora os mecanismos fisiológicos da DRC associada à DM não sejam totalmente conhecidos, é aceite que a hiperglicemia, *stress* oxidativo, citocinas inflamatórias e fatores de crescimento estejam envolvidos em lesões renais pelo que a DRC nos gatos associada à diabetes necessita de uma investigação mais profunda (Bloom & Rand, 2013; McLeland *et al.*, 2015; Pérez-López *et al.*, 2019).

Enquanto alguns estudos têm sugerido que a diabetes desempenha pouco ou nenhum papel no desenvolvimento da DRC do gato, outros investigadores apoiam-se num pequeno estudo de Nakayama, et al (1990) que assinalou alterações glomerulares semelhantes às observadas na nefropatia diabética humana, em 3 gatos de 6 com DM. Além disso, num estudo com 120 gatos doentes renais, pelo menos 14.8% apresentavam glomerulonefrite, pelo que esta alteração pode ser mais frequente do que se pensa (Bloom & Rand, 2013; Minkus *et al.*, 1994; Pérez-López *et al.*, 2019).

#### **3.1.8.3. Doença cardiovascular**

No gato diabético há poucos estudos que comprovem uma relação com complicações cardiovasculares. Embora a insuficiência cardíaca (IC) não seja identificada como uma complicação frequente da DM em gatos, um pequeno estudo realizado por Little & Gettinby (2008) mostrou que a IC era frequente na amostra de gatos com DM estudada e que estes morreram ou foram eutanasiados logo após o desenvolvimento desta condição. Neste estudo, os gatos diabéticos tinham 10,4 vezes mais probabilidades de ter doenças cardíacas e eram 3,4 vezes mais propensos a morrer do que os gatos da mesma idade e raça (Little & Gettinby, 2008). Além disso, a DM tem efeitos semelhantes na função diastólica em gatos e pessoas diabéticos, e em gatos com doença cardíaca pré-existente, o desenvolvimento de DM pode representar um risco adicional importante para a saúde (Pereira *et al.*, 2017).

#### **3.1.8.4. Doença periodontal**

A saúde periodontal dos diabéticos está mais vulnerável comparativamente à das pessoas não diabéticas, tendo estas um maior risco para a periodontite com piorreia (Bharateesh et al., 2012).

A periodontite é um processo inflamatório que surge pela inadequada resposta do hospedeiro ao crescimento de bactérias anaeróbias facultativas Gram negativas que se encontram dentro de um biofilme subgengival. Esta complicação associada à DMT2 é pouco debatida em medicina veterinária, mas na medicina humana vários estudos têm demonstrado a relação das duas patologias (Bharateesh et al., 2012; Trivedi et al., 2014).

O aumento da prevalência e gravidade da periodontite tipicamente observada em pessoas diabéticas, com fraco controlo metabólico, levou à designação das doenças periodontais como a "sexta complicação da diabetes mellitus". Trivedi et al. (2014) mostrou o papel do stress oxidativo tanto na diabetes como na periodontite, em que o mecanismo compensatório do organismo está parcialmente em colapso devido à produção excessiva de radicais livres durante a periodontite e não é capaz de lidar com o aumento da geração de radicais livres atribuível à diabetes, agravando assim a situação (Bharateesh et al., 2012; Trivedi et al., 2014).

#### **3.1.8.5. Pancreatite**

A pancreatite é uma comorbilidade frequente e reconhecida na DMF existindo uma relação importante entre a resistência à insulina e a pancreatite, na qual a inflamação do tecido pancreático exócrino pode ser iniciada ou exacerbada por hiperglicemia em alguns casos. Por conseguinte, é importante considerar a possibilidade de inflamação pancreática em todos os gatos diabéticos, mesmo que não tenham historial de pancreatite (Davison, 2015; Gostelow *et al.*, 2014).

Quando um diagnóstico de pancreatite é anterior à hiperglicemia documentada, parece provável que a pancreatite predisponha ao desaparecimento de células  $\beta$  e contribua para a resistência periférica à insulina, precipitando a DM em gatos geneticamente suscetíveis ou obesos. A DM e a pancreatite em simultâneo no gato pode seguir um curso clínico mais difícil, sendo o seu controlo glicémico "frágil" em resultado da variação do grau de inflamação do pâncreas (Davison, 2015).

Num estudo *post mortem* em gatos diabéticos foram encontradas lesões consistentes com pancreatite em aproximadamente metade dos pacientes, com pancreatite crónica presente na maioria e pancreatite aguda em 5% (Caney, 2013b).

### **3.1.8.6. Cetoacidose Diabética (CAD) e Síndrome hiperglicémico hiperosmolar (SHH)**

A CAD e a SHH representam condições potencialmente fatais e como tal necessitam de serem identificadas de forma rápida para uma intervenção terapêutica urgente. Ambas as situações ocorrem na ausência total ou parcial de insulina, principalmente quando a DM não está controlada ou quando surgem outras alterações de *stress* metabólico como infecções (French *et al.*, 2019).

A cetose refere-se à presença de produtos de decomposição de triglicéridos, ou seja, de corpos cetônicos (b-hidroxibutirato, acetoacetato e acetona). Com a deficiência de insulina há uma carência de energia no interior das células pelo que leva à libertação de hormonas contrarreguladoras da glucose que mobilizam e oxidam ácidos gordos livres formando corpos cetônicos (CC) levando, assim, o diabético a um estado cetónico e eventualmente acidótico. A utilização pelos tecidos periféricos e o fígado dos CC, em excesso na circulação, como principal fonte de energia levam aos sinais clínicos no gato como letargia, anorexia, vômito, desidratação, hipovolémia e morte. A confirmação laboratorial de CAD baseia-se na presença de hiperglicemia, glicosúria, cetonemia ou cetonúria, e possível acidose metabólica (Rand, 2013b; Rudloff, 2017; Sparkes *et al.*, 2015).

Os sinais vitais do gato, normalmente alterados na CAD, têm de ser avaliados para o tratamento ser dirigido. Geralmente nestes casos há necessidade de repor a volémia por isso deve ser fornecido oxigénio enquanto o cateter é colocado para um acesso intravenoso. A reposição de volume envolve sempre a utilização de uma solução cristaloide isotónica. Alguns clínicos preferem usar o cloreto de sódio 0,9% para fornecer o menor grau possível de mudança de transcelularidade osmolar, evitando em hiperglicémias graves a utilização da solução lactato de Ringer para reduzir a concorrência de conversão hepática do lactato e das cetonas. Por outro lado, o cloreto de sódio 0,9% é uma solução ácida e pode não corrigir uma acidemia tão eficazmente (Rand, 2020; Rudloff, 2017).

Após a restauração da perfusão, é aconselhado o uso de insulinas de ação curta para reduzir a produção de cetonas e atingir a euglicemia no paciente. Não existe um consenso de quando é a melhor altura para iniciar a insulina, existem autores que recomendem o seu início após 6h de hidratação do animal para mitigar o impacto da diluição e aumento da filtração glomerular, que podem diminuir rapidamente a osmolalidade efetiva e também causar potencialmente edema cerebral (Rudloff, 2017). Contudo, DiFazio & Fletcher (2016) mostraram que o uso de insulina

mais cedo nestes casos leva à resolução mais rápida da CAD sem complicações. Para a insulinoaterapia de CAD estão incluídas a insulina regular, a lispro e a aspart, por via IV, em infusão contínua (Malerba *et al.*, 2019).

A SHH apresenta sinais clínicos semelhantes á cetoacidose sendo diagnosticada se a glicémia for superior a 540 mg/dL com osmolaridade plasmática superior a 350 mOsm/L, com Na<sup>+</sup> normal ou aumentado e sem acidose (Rand, 2013b).

No tratamento da SHH tem de existir uma avaliação contínua do estado mental do paciente pois rapidamente poderá haver um agravamento do quadro com edema cerebral. Como na CAD também é necessário a reidratação do paciente com cristaloides isotónicos em cerca 24h, mas se existirem outras doenças concomitantes como DRC ou neoplasia esta reidratação deve ser realizada de forma mais lenta em 36h. Mais uma vez a insulinoaterapia recomendada é com insulinas de ação rápida (Rand, 2013b).

### **3.1.9. Prognóstico**

Nos últimos anos as dietas cada vez mais específicas, os tipos de insulina e a disponibilidade de monitorização em casa, vieram a melhorar a gestão da diabetes felina. A remissão diabética pode ser alcançada em 80% ou mais dos gatos recentemente diagnosticados que tenham um rápido controlo glicémico (Rand, 2020).

Porém, numa doença complexa como a DMT2 existem inúmeros fatores que podem influenciar o prognóstico, sendo este muito variável. A maioria dos gatos diabéticos requer injeções diárias de insulina e idas ao veterinário frequentes que pode colocar um fardo emocional e financeiro nos tutores, levando a que cerca de 30% dos gatos afetados com DM sejam eutanasiados no seu primeiro ano de tratamento. mas é possível que estes tenham uma média de vida diminuta em relação a outros gatos sem DM (Rand, 2020). Callegari *et al.* (2013) mostrou num estudo de 114 gatos diabéticos que a média de vida destes desde o diagnóstico foi cerca de um ano e meio e que gatos com valores de creatinina mais altos no momento do diagnóstico estavam significativamente associados a um menor tempo de sobrevivência, com um risco de morrer aproximadamente 5% maior por cada aumento de 10 µg/dL na concentração sérica.

## **4. Material e Métodos**

Apresentação de três casos clínicos de gatos, com quadros clínicos diferentes associados diabetes mellitus. Todos os casos foram acompanhados, durante internamento e/ou consulta, no

HV-ULHT. Os dados dos animais, incluindo os exames complementares de diagnóstico e terapêuticas, foram recolhidos com o auxílio dos programas de registo eletrónico Boommed® e PetUniversal® (Hopi) da instituição. As referências laboratoriais, utilizadas nas análises de exames complementares dos animais, foram fornecidas pelo laboratório do HV-ULHT.

Não foi realizado nenhum tipo de procedimento, em nenhum dos pacientes, desnecessário e/ou propositado para a elaboração deste trabalho, pelo que os casos decorreram o seu percurso natural de doença e tratamento.

## **5. Casos Clínicos**

### **5.1. Caso clínico 1 – Miffy**

#### **5.1.1. Paciente**

Miffy, gata fêmea sénior com 11 anos de idade, de pelo curto e sem raça definida, em estado reprodutivo não fértil (por OVH). É uma gata exclusivamente indoor que coabita com mais 3 gatos. As suas profilaxias encontravam-se desatualizadas e sempre foi alimentada com alimento fisiológico (de elevado teor em HC) seco.

A Miffy foi apresentada à consulta do HV-ULHT, por estar a “urinar grandes quantidades”, inclusive fora da liteira, sem sinais de disúria ou estrangúria, desde há dois dias, mas com presença de hematúria. A tutora afirmou aumento de consumo de água mas não soube precisar a quantidade e refere que a Miffy nas últimas semanas come com muito apetite. Quando questionada a tutora negou outras alterações ou queixas nomeadamente perda de peso, prostração ou alterações gastrointestinais. Também, foram negadas alterações de rotina ou do meio ambiente habitual da Miffy.

#### **5.1.2. História Clínica**

Sem história de doença até há seis anos, altura que passa a ser acompanhada num CAMV por “convulsões” de causa aparentemente desconhecida, e que surgem de 5 em 5 meses e sempre da mesma forma. A Miffy foi anteriormente testada para o vírus de imunodeficiência felina (FIV) e o vírus da leucemia felina (FeLV) com resultados negativos e não realizava nenhum tipo de tratamento.

#### **5.1.3. Exame de estado geral (EEG)**

A Miffy encontrava-se alerta, calma, sem alterações do seu estado mental, condição corporal 8 na escala de 1 a 9 do WSAVA (Anexo I), com 6.700 kg de peso corporal e com pelo

baço com seborreia. Apresentava mucosas rosadas, com tempo de repleção capilar (TRC) < 2 segundos e ligeiro atraso na prega de pele. O seu Pulso femoral forte, regular, rítmico, síncrono e simétrico.

Na auscultação cardíaca, apresentava frequência cardíaca (FC) de 200 batimentos por minuto (bpm), com S1 e S2 presentes e sem extra-sons, sopros ou arritmias audíveis. Na auscultação torácica, apresentava frequência respiratória (FR) de 32 ciclos por minuto (cpm), com presença de murmúrios vesiculares em toda a extensão pulmonar, sem ruídos adventícios. Na palpação abdominal da Miffy, não foram identificadas anomalias ou desconforto nos quatro quadrantes abdominais. A sua temperatura retal era de 38.5°C.

#### **5.1.4. Lista de problemas**

Na lista de problemas da Miffy foi incluído PU e PD, polifagia, periúria, hematúria, obesidade, pelo baço com seborreia, desidratação 5% e ataques ou paroxismos duas vezes por ano.

#### **5.1.5. Diagnósticos diferenciais**

Perante a anamnese e história clínica da Miffy, os diagnósticos diferenciais considerados para os problemas de PU/PD, periúria, hematúria, desidratação e pelo baço com seborreia foram, por ordem decrescente: doença do trato urinário inferior/superior por infeção, DRC, urolitíase, neoplasia (por exemplo o carcinoma de células de transição) e cistite idiopática felina (CIF). Quando se acrescenta a polifagia à lista de problemas da Miffy, os seguintes diagnósticos diferenciais, também devem ser considerados, por ordem decrescente: DM; Hipertiroidismo felino (HTF); Hipersomatotropismo (Acromegália) e Hiperadrenocorticism.

Dada a não especificação da tutora em relação aos tipos de ataques/paroxismos, por falta de relevância que esta atribuiu aos mesmos, não foram abordados nesta consulta. Os principais diferenciais dos ataques em gatos são: ataque por causa infecciosa (coronavírus, toxoplasmose); meningoencefalites; trauma; lesão tumoral (por exemplo, meningioma); lesão por acidente vascular intracraniano (isquémico ou hemorrágico); metabólica (encefalopatia urémica; encefalopatia hepática); Idiopática.

### 5.1.6. Plano

Na tentativa de esclarecer os vários diagnósticos diferenciais, foram realizados exames complementares que incluíram, numa primeira abordagem, hemograma, bioquímicas séricas, análise de urina e realização de estudo imagiológico.

Nesta fase, em relação aos ataques (problema possivelmente não relacionado com a atual queixa) não foi prosseguido com nenhum tipo de estudo direcionado, mas foi recomendado uma consulta de especialidade em neurologia para esclarecimento do quadro.

### 5.1.7. Exames complementares de diagnóstico

#### 5.1.7.1. Hemograma

O hemograma de Miffy não apresentou alterações nas linhas celulares indicativas de anemia, doença inflamatória ou outros. Ainda assim, houve um valor de plaquetas abaixo da referência,  $74 \times 10^9/l$  (Referência:  $150 - 518 \times 10^9/l$ ), mas que não foi valorizado por existir agregação plaquetária.

#### 5.1.7.2. Análises Bioquímicas

Na realização das análises bioquímicas foram observados sinalizadores hepáticos como a albumina (Alb) e transaminase glutâmica-pirúvica (GPT), Fosfatase alcalina (ALKP), sinalizadores de função renal (creatinina e ureia), proteínas totais (PT), glucose (Glu) e Globulinas. Como registado na tabela 4, todos os valores encontraram-se dentro dos parâmetros normais com exceção da glucose que apresentava um valor alto de 359 mg/dl (Referência: 61 – 103 mg/dl).

**Tabela 4-** Análises bioquímicas da Miffy na primeira consulta no HV-ULHT.

As alterações dos parâmetros encontram-se assinaladas a laranja.

| Parâmetros (Unidade)                          | Valor | Intervalo de referência |
|-----------------------------------------------|-------|-------------------------|
| Ureia (mg/dl)                                 | 28    | 13 - 33                 |
| Creatinina (mg/dl)                            | 1.8   | 1 - 1.8                 |
| Albumina (g/dl)                               | 3.2   | 2.3 – 3.5               |
| Transaminase glutâmica-pirúvica<br>GPT (IU/L) | 48    | 0 - 105                 |
| Glucose (mg/dl)                               | 359   | 61 - 103                |
| Fosfatase alcalina ALKP (IU/L)                | 60    | 0 - 123                 |
| Proteínas totais PT (g/dl)                    | 7.7   | 5.2 – 7.7               |

|                   |     |           |
|-------------------|-----|-----------|
| Globulinas (g/dl) | 4.5 | 2.8 – 5.1 |
|-------------------|-----|-----------|

#### 5.1.7.3. Tiroxina total (T4 total)

O nível de T4 total encontrava-se dentro dos valores de referência.

#### 5.1.7.4. Análise de urina

A colheita de urina foi realizada por cistocentese para exame físico, bioquímico e microscópico do sedimento, mais cultura.

Perante os resultados (Tabela 5), apresentava alterações do aspeto, proteinúria, glicosúria, hematúria e aumento de células epiteliais de transição, o que justificou a solicitação de exame microbiológico com teste de sensibilidade ao antibiograma (TSA), que confirmou a presença de *Escherichia coli* sensível a todos os antibióticos testados incluindo a amoxicilina com ácido clavulânico.

#### 5.1.7.5. Frutosamina

Devido à presença dos sinais clínicos, da hiperglicemia e glicosúria, foi retirado amostra sanguínea para preparação do soro e medição da frutosamina. O resultado foi de 598.4 µmol/L (referência < 370 µmol/L).

#### 5.1.7.6. Ecografia abdominal

Foi realizado ecografia abdominal cujas alterações relevantes foram: fígado com ecogenicidade difusamente aumentada comparativamente ao baço e o pâncreas apresentava gordura mesentérica envolvente com ecogenicidade ligeiramente aumentada.

#### 5.1.7.7. Teste point of care para qualificação da imunoreatividade da lipase pancreática felina (fPLI)

Devido às alterações ecográficas pancreáticas, realizou-se o teste fPLI para excluir pancreatite. A patologia foi descartada com o resultado de <3.5 µg/L (referência < 3.5µg/L).

#### 5.1.8. Diagnóstico definitivo

Diabetes mellitus associada a infeção urinária por *Escherichia coli* e obesidade

### 5.1.9. Tratamento

O tratamento para a infecção urinária foi realizada com amoxicilina e ácido clavulânico, 15mg/kg, a cada 12 horas, via oral (PO), durante 8 dias consecutivos, com alimento. Foi recomendado após uma semana de tratamento novo controlo com análise de urina.

Para o tratamento da DM da Miffy, optou-se por iniciar uma transição gradual do alimento para dieta de doente diabético em exclusivo, e abordagens de aumento da atividade física da paciente (com brinquedos, colocação de taças de comida em locais mais difíceis de alcançar). O início de insulinoterapia foi adiado para depois da resolução da ITU.

### 5.1.10. Evolução

A Miffy foi apresentada a nova consulta após 15 dias, na qual mantinha PU/PD mas sem sangue macroscópico a nível da urina. No EEG apenas de salientar a perda de peso de quase 2% em duas semanas (6.570kg). Na repetição da análise urinária (Tabela 5) mantinha glicosúria, proteinúria e hematúria, mas a cultura bacteriológica já não apresentou crescimento de microrganismos.

Nessa altura inicia insulinoterapia com 1UI/gato de glargina, *Lantus*<sup>®</sup> da empresa *SoloStar*<sup>®</sup>, via subcutânea (SC) a cada 12h, sempre após refeição, e manteve dieta diabética.

**Tabela 5-** Análises urinárias com amostras de urina da Miffy, antes e depois do tratamento.

As alterações dos parâmetros encontram-se assinaladas a laranja.

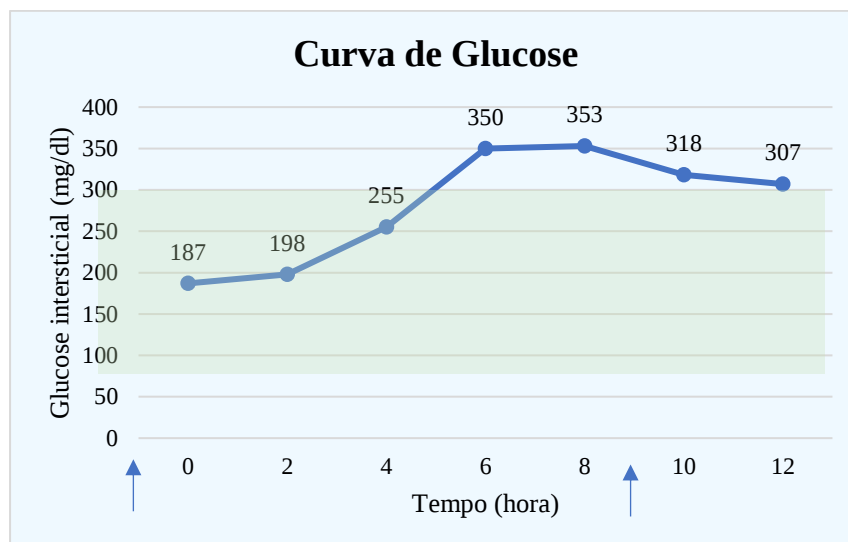
| Parâmetros             |                    | Dia 0                                          | Dia 15                  | Referência          |
|------------------------|--------------------|------------------------------------------------|-------------------------|---------------------|
| Físico                 | pH                 | 6.0                                            | 6.0                     | 5.0-7.0             |
|                        | Densidade          | 1057                                           | 1055                    | 1035-1060           |
| Químico                | Proteínas          | 1+                                             | 2+                      | Negativo/ Vestígios |
|                        | Glucose            | 4+                                             | 4+                      | Negativo            |
|                        | Corpos cetónicos   | Negativo                                       | Negativo                | Negativo            |
|                        | Hemoglobina        | 4+                                             | 4+                      | Negativo            |
| Sedimento              | Eritrócitos        | 30-70/campo 400x                               | 30-60/campo 400x        | Normal              |
|                        | Leucócitos         | 0-3/campo 400x                                 | 0-1/campo 400x          | < 5/campo 400x      |
|                        | Células epiteliais | De transição 3-20/campo 400x                   | 0-1/campo 400x          | < 5/campo 400x      |
|                        | Cristais           | Não observados                                 | Não observadas          | Ausentes            |
|                        | Bactérias          | Não observadas                                 | Não observadas          | Ausentes            |
|                        | Outros             | -                                              | Gotículas de gordura 3+ | -                   |
| Cultura Bacteriológica |                    | <i>Escherichia coli</i> 10 <sup>4</sup> UFC/ml | Sem crescimento         | -                   |

Foi reforçado à tutora a importância desta combinação de tratamento com monitorização rigorosa, além de alertar para sinais de hipoglicémia (prostração, fraqueza, descoordenação motora, vômito, convulsões, etc).

A Miffy fez controlo clínico uma semana após início de insulina e depois foi espaçando para duas semanas e mais tarde mensalmente. Foi realizado contato frequente com a tutora por email e as curvas de glicémia foram realizadas no domicílio através do sistema de medição contínua intersticial *Freestyle libre*<sup>®</sup>. Nas vindas em consulta hospitalar, eram reavaliados os sinais clínicos e o estado geral da Miffy, além da realização de hemograma, ionograma e análises bioquímicas. Os hemogramas e ionogramas realizados, neste caso nunca chegaram a apresentar alterações relevantes.

Após quatro semanas de insulino-terapia, os sinais clínicos associados à diabetes de Miffy continuaram (tabela 6) e iniciou sinais de neuropatia diabética, com perda de força dos membros pélvicos e a típica posição plantígrada. A primeira curva de glicémia da paciente (Gráfico 3) em domicílio, só teve a medição de glucose após duas horas de administração de insulina, no entanto, permitiu concluir que o nadir atingia valores altos de 200 mg/dl, que a insulina era toda consumida em 6/7h e que possivelmente havia uma má administração de insulina. Assim, foi reforçado à tutora a técnica de administração de glargina e aumentou-se a dose de insulina para 2UI/gato, via SC, a cada 12h.

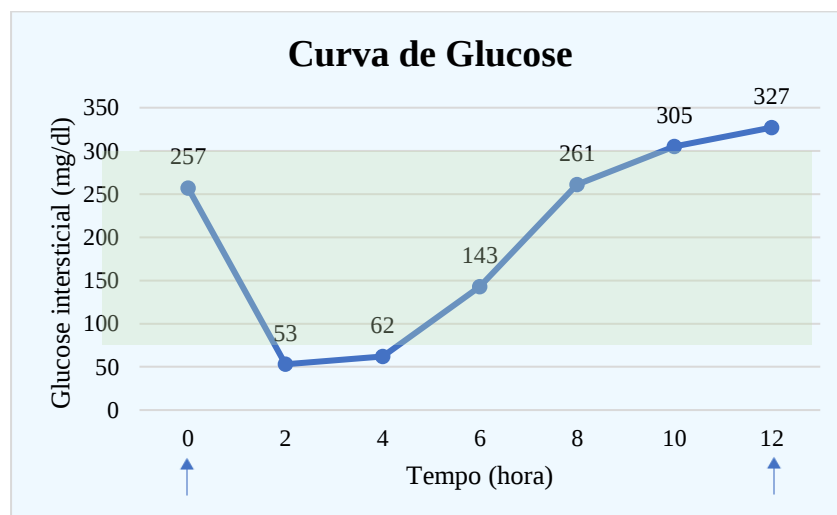
Ao longo do tratamento, para controlo dos sinais clínicos e glicémia, houve necessidade de novo aumento da dose de insulina para 3UI/gato mantendo a recomendação da dieta para doente diabético exclusiva e da atividade física. Uma das curvas de glicémia da Miffy (Gráfico 4), realizadas no domicílio, mostrou valores baixos de 53 e 62mg/dl, no entanto, a paciente nunca apresentou qualquer tipo de sinal clínico de hipoglicémia. Como todas as seguintes curvas não apresentaram mais valores de glicémias inferiores a 70 mg/dl, manteve-se a dose de insulina que realizava.



**Gráfico 3** - Primeira curva de glucose de 12h da Miffy, após quatro semanas com 1UI/gato de glargina a cada 12h.

As medições foram realizadas em domicílio com dispositivo de monitorização continua de glucose. Setas representam a administração de insulina. A curva apresenta nadir alto e indica problema na administração da insulina ou possibilidade de insulinoresistência.

Após cinco meses, Miffy ficou completamente assintomática, incluindo os sinais de neuropatia diabética. Este resultado foi conseguido após alguns aumentos de dose de insulina, alcançando o controlo com 3UI/gato de glargina, via SC, a cada 12h, em conjunto com a dieta de doente diabético e plano de perda de peso.



**Gráfico 4** - Terceira curva de glicémia de 12h da Miffy, após mudança da dose para 3UI/gato de glargina a cada 12h.

Medições de glucose realizadas em domicílio, através de dispositivo de monitorização continua de glucose. Setas representam a administração de insulina. A curva dá indicação de excesso de dose de insulina.

**Tabela 6-** Evolução de parâmetros de controlo e tratamento da diabetes e obesidade da Miffy.

| Controlo                                         | Dia 0                    | Dia 15                                                | Dia 22         | Dia 40                                                | Dia 76                                                | Dia 105             |
|--------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Peso corporal em kg (perda de peso em %)</b>  | 6.700<br>(0)             | 6.570<br>(1.9)                                        | 6.400<br>(2.6) | 6.265<br>(2.1)                                        | 6.150<br>(1.8)                                        | 6.000<br>(2.4)      |
| <b>PU/PD</b>                                     | ↑↑↑                      | ↑↑↑                                                   | ↑↑             | ↑↑                                                    | ↑                                                     | 0                   |
| <b>Polifagia</b>                                 | ↑↑↑                      | ↑↑↑                                                   | ↑↑             | ↑↑                                                    | ↑                                                     | 0                   |
| <b>Outros sinais</b>                             | -                        | -                                                     | -              | Dificuldade em saltar                                 | Posição plantígrada                                   | Posição plantígrada |
| <b>Sinais de hipoglicémia</b>                    | -                        | -                                                     | -              | -                                                     | -                                                     | -                   |
| <b>Frutossamina <math>\mu\text{mol/L}</math></b> | 598.4                    | -                                                     | -              | 575.9                                                 | -                                                     | -                   |
| <b>Tratamento</b>                                | Inicia dieta + exercício | <u>Glargina</u><br>1UI a cada 12h + dieta + exercício |                | <u>Glargina</u><br>2UI a cada 12h + dieta + exercício | <u>Glargina</u><br>3UI a cada 12h + dieta + exercício |                     |

Nos sinais de hipoglicémia estão incluídos prostração, fraqueza, vômitos, paroxismos, coma. Legenda: ↑↑↑ muito aumentado; ↑↑ aumentado; ↑ pouco aumentado; 0 ausente.

## 5.2. Caso clínico 2 – Riscas

### 5.2.1. Paciente

Riscas, gato macho, de pelo curto, sem raça definida, estado reprodutivo não fértil (por orquiectomia) e com 7 anos de idade. É um gato de um abrigo para gatos, resgatado há cinco meses, coabitando com número elevado de gatos. A sua profilaxia estava desatualizada e era alimentado com diferentes tipos de alimento fisiológico (de elevado teor em HC) seco e húmido.

O Riscas tinha diagnóstico de complexo gengivite-estomatite felina (CGEF) e DM, desde há cinco meses pelo CAMV onde era acompanhado e foi apresentado à consulta do HV-ULHT devido à dificuldade em controlar os sinais clínicos da DM e CGEF. Os cuidadores referiram que o Riscas persistia com PU/PD, inflamação da mucosa oral, sialorreia intensa e “apetite caprichoso”. Como tratamento foi referido a realização de uma insulina suína lenta, a *Caninsulin*<sup>®</sup> da empresa MSD<sup>®</sup>, na dose de 6 UI/gato, via SC, a cada 12h, em que a última dose foi administrada antes da sua chegada ao HV-ULHT, no entanto, devido aos horários da instituição onde o paciente habita, havia dificuldade em cumprir as horas de insulino-terapia. Para o controlo da estomatite também realizava anti-inflamatório meloxicam (*Meloxidyl*<sup>®</sup>), antibiótico Clindamicina (*Zoodon*<sup>®</sup>) e analgésico opioide (*Tramadol*<sup>®</sup>), com doses e administrações não especificadas pelo cuidador.

### **5.2.2. História Clínica**

O Riscas sempre viveu em colônia sem sinais relevantes de doença até há cinco meses, em que foi capturado devido a sialorreia intensa e tratado por abscesso dentário num CAMV. Nessa altura, foi-lhe diagnosticado DM com os sinais clínicos típicos de PU/PD e com hiperglicemias persistentes, iniciando a insulino terapia.

Paciente testado para FIV com resultado positivo e para FeLV com resultado negativo.

### **5.2.3. Exame de estado geral (EEG)**

Aquando do exame, o Riscas encontrava-se prostrado, apresentando uma condição corporal 6, na escala de 1 a 9 do WSAVA (Anexo I), com 5,400 kg de peso corporal. As suas mucosas encontravam-se secas e esbranquiçadas, com TRC < 2 segundos e atraso na prega de pele. O seu pulso femoral era forte, regular, rítmico, síncrono e simétrico.

Na auscultação cardíaca a FC era de 212 bpm, com S1 e S2 presentes, e sem extra-sons, sopros ou arritmias audíveis. Na auscultação torácica a FR era de 36 cpm e verificou-se a presença de murmúrios vesiculares em toda a extensão pulmonar, sem ruídos adventícios. Na palpação abdominal do Riscas, não foi identificado anomalias ou desconforto nos quatro quadrantes abdominais. A sua temperatura retal era de 38.6°C.

### **5.2.4. Exame estomatológico dirigido**

Os aspetos mais relevantes observados no exame estomatológico do Riscas foram a piorreia marcada, com apresentação de mucosa gengival friável, muito dolorosa à palpação e estado edemaciado e hiperémico da gengiva periodontal, mucosa jugal e arcos glossopalatinos.

### **5.2.5. Lista de problemas**

Na lista de problemas do Riscas foi incluído PU/PD, prostração, excesso de peso, desidratação 7%, mucosas esbranquiçadas, piorreia e faucite e estado FIV positivo.

### **5.2.6. Diagnósticos diferenciais**

Perante a anamnese, história clínica e lista de problemas do Riscas, foram considerados os seguintes diagnósticos diferenciais, por ordem decrescente: DM com periodontite e piorreia associada, CGEF, pancreatite, mau controlo por manejo terapêutico inadequado; CAD.

### 5.2.7. Plano

Em relação ao plano de tratamento do Riscas, optou-se pelo internamento para um melhor manejo de analgesia oral, controlo de comorbilidades e realização de exames complementares de diagnóstico como a medição de Corpos Cetónicos (CC) sérico, hemograma, ionograma, análises bioquímicas, quantificação da osmolaridade, teste fPLI, avaliação imagiológica por ecografia e realização de cistocentese para análise de urina e cultura bacteriológica.

Numa primeira abordagem procedeu-se à hidratação do paciente e mudança da insulinoaterapia para glargina, além da realização de uma observação mais detalhada pelo serviço de estomatologia do HV-ULHT durante internamento.

### 5.2.8. Exames complementares de diagnóstico

#### 5.2.8.1. Corpos Cetónicos

Através do dispositivo portátil *CentriVet™ GK®* foram quantificados os níveis de ácido hidroxibutirato no sangue do Riscas, em que o resultado apresentou um valor normal de 0.3 mmol/L (referência < 0.63 mmol/L).

#### 5.2.8.2. Hemograma

As alterações no hemograma do Riscas (Tabela 7) foram uma hemoglobina baixa de 9.5g/dL (referência 9.8-16.5 g/dL), eritropenia de 6.26 M/ $\mu$ L (referência 6.54 - 12.20 M/ $\mu$ L), hematócrito (Htc) dentro do valor de referência mas quase no limite inferior 35.2% (referência 30.3 - 52.3), com Volume Corpuscular Médio (MCV) alto de 56.2 fL (35.9 - 53.1fL) e Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média (MCHC) baixa de 27g/dL (28.1 - 35.8g/dL), havendo por isso uma ligeira anemia macrocítica e hipocrómica.

**Tabela 7-** Hemograma do Riscas à entrada do HV-ULHT.

As alterações dos parâmetros encontram-se assinaladas a laranja.

| Parâmetros (Unidade)                                              | Valor | Intervalo de referência |
|-------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------|
| <b>Hemoglobina(g/dL)</b>                                          | 9.5   | 9.8-16.5                |
| <b>Eritrócitos (M/<math>\mu</math>L)</b>                          | 6.26  | 6.54 - 12.20            |
| <b>Hematócrito- Hct (%)</b>                                       | 35.2  | 30.3 - 52.3             |
| <b>Volume Corpuscular Médio- MCV (fL)</b>                         | 56.2  | 35.9 - 53.1 fL          |
| <b>Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média- MCHC (g/dL)</b> | 27.0  | 28.1 - 35.8             |

|                                                |      |               |
|------------------------------------------------|------|---------------|
| <b>Hemoglobina Corpuscular Média- MCH (pg)</b> | 15.2 | 11.8 - 17.3   |
| <b>Distribuição dos eritrócitos- RDW (%)</b>   | 21.4 | 15.0 - 27.0 % |
| <b>Reticulócitos (K/ <math>\mu</math>L)</b>    | 42.6 | 3.0 - 50.0    |
| <b>Leucócitos (K/ <math>\mu</math>L)</b>       | 7.74 | 2.87 - 17.02  |
| <b>Linfócitos (K/ <math>\mu</math>L)</b>       | 1.47 | 0.92 - 6.88   |
| <b>Neutrófilos (K/ <math>\mu</math>L)</b>      | 5.73 | 2.30 - 10.29  |
| <b>Monócitos (K/ <math>\mu</math>L)</b>        | 0.53 | 0.05 - 0.67   |
| <b>Eosinófilos (K/ <math>\mu</math>L)</b>      | 0.01 | 0.17 - 1.57   |
| <b>Basófilos (K/ <math>\mu</math>L)</b>        | 0.00 | 0.01 - 0.26   |
| <b>Plaquetas (K/ <math>\mu</math>L)</b>        | 205  | 151 - 600     |
| <b>Volume Plaquetário Médio- MPV (fL)</b>      | 21.0 | 11.4 - 21.6   |

### 5.2.8.3. Ionograma com gasimetria

Perante a realização do ionograma com gasimetria (tabela 8), o paciente apresentou hipernatremia de 178 mmol/L (referência 150-165 mmol/L) e hiperclorémia de 132 mmol/L (referência 112-129 mmol/L), bem como uma alcalose metabólica de pH 7.52 (referência 7.24-7.40) com compensação respiratória parcial à hipernatremia e cloremia.

**Tabela 8-** Ionograma com gasimetria do Riscas à entrada do HV-ULHT.

As alterações dos parâmetros encontram-se assinaladas a laranja.

| Parâmetros (Unidade)                                               | Valor | Intervalo de referência |
|--------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------|
| <b>Sódio (mmol/L)</b>                                              | 178   | 150-165                 |
| <b>Potássio (mmol/L)</b>                                           | 3.8   | 3.5 - 5.8               |
| <b>Cloro (mmol/L)</b>                                              | 132   | 112-129                 |
|                                                                    |       |                         |
| <b>Pressão de dióxido de carbono venoso PCO<sub>2</sub> (mmHg)</b> | 33    | 34 - 38                 |
| <b>pH venoso</b>                                                   | 7.52  | 7.24 – 7.40             |
| <b>Bicarbonato venoso HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mmol/L)</b>     | 24.8  | 22 - 24                 |

### 5.2.8.4. Análises bioquímicas

Considerando que o Riscas tinha realizado insulinoaterapia poucas horas antes de ser levado ao HV-ULHT, as análises bioquímicas apresentadas na tabela 9 identificaram uma hiperglicemia de apenas 251 mg/dl (Referência: 61 – 103 mg/dl), concomitantemente apresentou uma ligeira hiperproteinemia com hiperglobulinemia no valor de 7.9 g/dl (referência

5.2 – 7.7 g/dl) e 5.3 g/dl (referência 2.8 – 5.1 g/dl), respetivamente, que se poderiam justificar pelo processo da estomatite. O Riscas apresentou também uma hiperosmolaridade de 383.2 mOsm/L (referência 290 – 350 mOsm/L).

**Tabela 9-** Parâmetros das bioquímicas do Riscas à entrada do HV-ULHT.

As alterações dos parâmetros encontram-se assinaladas a laranja.

| Parâmetros (Unidade) | Valor | Intervalo de referência |
|----------------------|-------|-------------------------|
| Ureia (mg/dl)        | 16    | 13 - 33                 |
| Creatinina (mg/dl)   | 0.3   | 1 - 1.8                 |
| GGT (IU/L)           | < 10  | 0 - 10                  |
| GPT (IU/L)           | 19    | 0 - 105                 |
| Globulinas (g/dl)    | 5.3   | 2.8 - 5.1               |
| PT (g/dl)            | 7.9   | 5.2 – 7.7               |
| Glucose (mg/dl)      | 251   | 61 - 103                |
| mOsm (mOsm/L)        | 383.2 | 290 - 350               |

#### 5.2.8.5. Análise de urina com cultura bacteriológica

Na análise de urina do Riscas foram observadas alterações na densidade urinária com valor superior a 1060, presença de proteinúria (1+) e glicosúria (4+). Na cultura de urina não houve crescimento de bactérias.

#### 5.2.8.6. Teste *point of care* para qualificação da imunoreatividade da lipase pancreática felina (fPLI)

Para descartar a pancreatite, comorbilidade felina comum na DM, foi realizado o teste fPLI que deu o resultado de <3.5 µg/L (referência < 3.5µg/L).

#### 5.2.8.7. Ecografia abdominal

No exame ecográfico do abdómen do paciente não houve alterações dignas de registo.

#### 5.2.9. Diagnóstico definitivo

Gato FIV positivo e diabetes mellitus hiperosmolar com periodontite e piorreia associada.

#### **5.2.10. Tratamento**

Como prioridade de tratamento do Riscas foi realizado a sua hidratação e equilíbrio hidroeletrólítico através de fluidoterapia com solução cristaloide hipotônica de cloreto de sódio a 0,45%, via IV, em taxa de manutenção (9,7 ml/h) por 12h.

Foi mantido a antibioticoterapia com clindamicina 11mg/kg, via PO, a cada 24h e para a analgesia oral local, iniciou-se buprenorfina 0.02 mg/kg, via PO, a cada 8h, mais proteção da mucosa oral com administração de 1ml de sucralfato, via PO, a cada 8h.

Após as 12h de internamento, a fim de melhorar o controlo diabético, iniciou-se glargina, *Lantus*<sup>®</sup> da empresa *SoloStar*<sup>®</sup>, com 2 UI/gato, via SC, a cada 12h, e dieta de doente diabético exclusiva.

#### **5.2.11. Evolução**

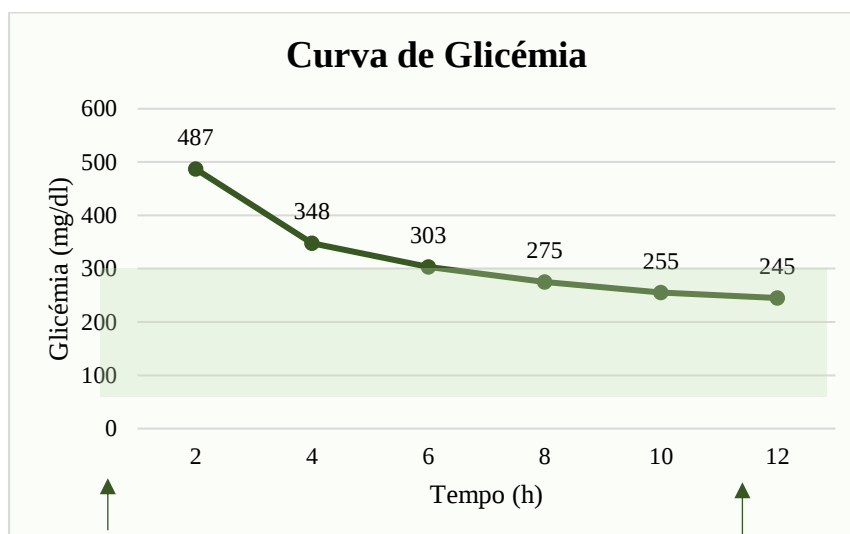
O Riscas desde o início do internamento mostrou ter polifagia, pelo que após a reposição da hidratação, foi cessada a fluidoterapia. Com 12 horas de internamento o EEG do paciente melhorou, tendo evoluído para um estado ativo e interativo e não foram registados episódios de hipoglicémia com o início da nova insulina.

No 5º dia de internamento, em virtude de os sinais clínicos de piorreia agravarem, foi adicionado meloxicam 0,05mg/kg, via PO, a cada 24h, e ‘Magic Mouthwash’ (solução composta por Cloridrato de Difenidramina, Hidróxido de alumínio e magnésio e lidocaína), 2ml, via PO, a cada 4h.

O Riscas teve alta hospitalar 6 dias após a admissão, depois da melhoria do seu quadro clínico, sendo proposto a continuação de todo o tratamento de internamento no abrigo com o respetivo acompanhamento médico dos veterinários do abrigo.

Na consulta de controlo do Riscas, após 27 dias de tratamento, os sinais clínicos da DM mantiveram-se com PU/PD, polifagia bem como perda acentuada de peso para 4.650kg (perda de 13.5% do seu peso corporal) e periodontite com piorreia, contudo o paciente encontrava-se ativo e interativo. Foi realizado a quantificação de frutossamina que assinalou um valor alto de 403 µmol/L (referência <370 µmol/L) e a primeira curva de glicémia de 12h do paciente (Gráfico 5) realizou-se no HV-ULHT, com o monitor de medidor de glicose *CentriVet*<sup>™</sup> *GK*<sup>®</sup>. Duas horas antes da chegada do Riscas ao hospital houve administração de insulina sem medição de glicémia e, desta forma, não foi obtido o primeiro valor da curva. A curva da glicémia mostrou valores com um nadir acima dos 250 mg/dl, pelo que em conjunto com o

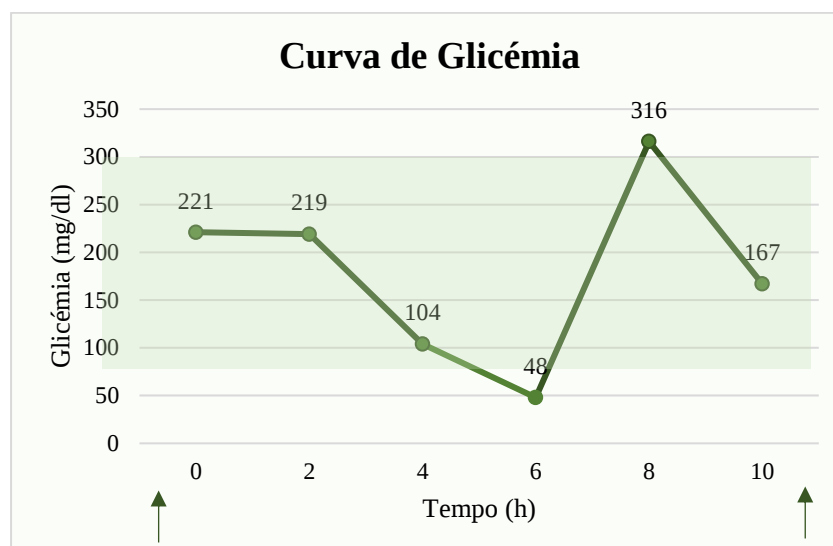
restante quadro, justificou o aumento da dose para 3UI/gato de glargina, via SC, a cada 12h, com nova reavaliação em 15 dias.



**Gráfico 5** - Primeira curva de glicémia do Riscas, com 2UI/gato de glargina, via SC, a cada 12h.

Medições realizadas com o monitor de medidor de glicose CentriVet™ GK® no HV-ULHT. Setas representam a administração de insulina. Este tipo de curva de glicémia indica um uso de dose de insulina baixa para o paciente.

Na consulta de nova reavaliação, com 42 dias de tratamento, o Riscas encontrava-se ativo, hidratado, com sinais muito leves de periodontite sem piorreia e aumento de peso corporal para 4.610kg. Embora ainda estivessem presentes alguns dos sinais clínicos da DM, os cuidadores referiram que o paciente melhorou a PU/PD e polifagia. O hemograma e ionograma do paciente não tinham alterações relevantes, no entanto, as suas bioquímicas apresentavam uma hiperglicemia de 353 mg/dl com administração de insulina nas 5 horas anteriores à recolha de sangue e na sua análise de urina mantinha também glicosúria (4+). A segunda curva de glicémia (Gráfico 6) do Riscas foi realizada na instituição que o abrigava, com o dispositivo de medidor de glucose sanguínea, e mostrou glicémias mais dentro do intervalo de referência esperado entre 252 e 80 mg/dl, (Sparkes *et al.*, 2015) contudo, houve a ocorrência de uma hipoglicémia de 48 mg/dl após 6h da administração de insulina, pelo que foi oferecida nova alimentação ao Riscas. Devido ao paciente manter a glicosúria (+4) e demonstrar sinais clínicos de DM, a dose de insulina foi mantida, reforçando-se junto aos cuidadores a importância dos sinais clínicos de hipoglicémia e a necessidade de fornecer uma refeição antes da administração de insulina.



**Gráfico 6** - Segunda curva de glicémia do Riscas, com 3UI/gato de glargina, via SC, a cada 12h.

As medições foram realizadas com dispositivo de medidor de glicose no domicílio. Setas representam a administração de insulina. A curva mostra que a dose de insulina poderá ser elevada para o paciente.

Na tabela 10, é possível observar a evolução do Riscas desde a sua entrada no HV-ULHT até os 42 dias com o novo tratamento. Embora não tenha sido possível a estabilização completa do paciente, o controlo da glicémia levou a uma notável melhoria dos sinais clínicos da DM incluindo a periodontite.

**Tabela 10-** Evolução de parâmetros de controlo da diabetes e CGEF do Riscas com o tratamento.

| Controlo                      | Dia 0                                | Dia 1                                               | Dia 5 | Dia 6 | Dia 27                                           | Dia 42 |
|-------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------|-------|--------------------------------------------------|--------|
| <b>PU/PD</b>                  | ↑↑↑                                  | ↑↑↑                                                 | ↑↑↑   | ↑↑↑   | ↑↑                                               | ↑      |
| <b>Polifagia</b>              | ↑↑↑                                  | ↑↑↑                                                 | ↑↑↑   | ↑↑↑   | ↑↑                                               | ↑      |
| <b>Peso corporal (Kg)</b>     | 5.400                                | -                                                   | -     | -     | 4.560                                            | 4.610  |
| <b>Sialorreia</b>             | ↑↑↑                                  | ↑↑                                                  | ↑↑↑   | ↑     | ↑↑                                               | ↑      |
| <b>Dor + Piorreia</b>         | ↑↑                                   | ↑↑                                                  | ↑↑↑   | ↑↑    | ↑↑                                               | ↑      |
| <b>Outros sinais</b>          | Prostrado                            | -                                                   | -     | -     | -                                                | -      |
| <b>Sinais de hipoglicémia</b> | -                                    | -                                                   | -     | -     | -                                                | -      |
| <b>Glicémia (mg/dl)</b>       | >400                                 | >400                                                | >400  | >400  | 245-500                                          | 48-316 |
| <b>Frutosamina (μmol/L)</b>   | 540                                  | -                                                   | -     | -     | 403                                              | 347    |
| <b>Tratamento</b>             | <u>Caninsulin</u><br>6 UI a cada 12h | <u>Transição Glargina</u><br>2UI a cada 12h + dieta |       |       | <u>Inicia Glargina</u><br>3UI a cada 12h + dieta |        |

Nos sinais de hipoglicémia estão incluídos prostração, fraqueza, vômitos, ataques, coma. Legenda: ↑↑↑ muito aumentado; ↑↑ aumentado; ↑ pouco aumentado; 0 ausente.

### **5.3. Caso clínico 3 – Symone**

#### **5.3.1. Paciente**

Symone, gata fêmea, de pelo curto e sem raça definida, em estado reprodutivo não fértil (por ovariectomia) e 14 anos de idade. A gata tinha acesso ao exterior, coabitava com mais três cães e apresentava profilaxias atualizadas. A paciente era alimentada, há dois anos, com dieta hipoalergénica mais alimento fisiológico húmido.

A Symone foi apresentada à consulta do HV-ULHT devido ao aumento considerável do consumo de água, e eliminação de urina em grandes quantidades, mas sem mais alterações no ato de micção. A tutora negou alterações gastrointestinais ou respiratórias. De salientar que a tutora referiu ter fornecido refeição à Symone antes da sua chegada à consulta.

#### **5.3.2. História Clínica**

A Symone foi diagnosticada com doença renal crónica (DRC) há quatro anos com alterações imagiológicas marcadas dos rins e segundo a classificação International Renal Interest Society (IRIS) encontrava-se no estadio 2, subestadio não hipertensa e não proteinúrica.

A paciente também tinha história de dois episódios de pancreatite, em que o primeiro foi resolvido com tratamento de suporte em domicílio, e o segundo decorreu nos seis meses anteriores à atual consulta, tendo passado a realizar dieta hipoalergénica. A Symone foi quase sempre obesa, contudo, após o primeiro episódio de pancreatite, perdeu peso e manteve uma boa condição corporal.

Era testada para FIV e FeLV com resultados negativos.

#### **5.3.3. Exame de estado geral (EEG)**

Aquando do exame, a Symone encontrava-se prostrada, apresentando uma condição corporal 5, na escala de 1 a 9 do WSAVA (Anexo I), com 4,480 kg de peso corporal. As suas mucosas apresentavam-se rosadas, com TRC < 2 segundos e um ligeiro atraso na prega de pele. O seu pulso femoral era forte, regular, rítmico, síncrono e simétrico.

Foi realizada a medição de pressão arterial (PA) no membro torácico, através do medidor veterinário *Suntech vet20*<sup>®</sup>, e foram realizadas cinco medições fazendo a média destas. O resultado deu dentro dos parâmetros de pré-hipertensão com 148mmHg de sistólica e 110mmHg de diastólica.

Na auscultação cardíaca a FC era de 180 bpm, com S1 e S2 presentes, e sem extra-sons, sopros ou arritmias audíveis. Na auscultação torácica, a FR era de 28 cpm e verificou-se a

presença de murmúrios vesiculares em toda a extensão pulmonar, sem ruídos adventícios. Na palpação abdominal não apresentava alterações nos quatro quadrantes abdominais. A sua temperatura retal era de 38.7°C.

#### **5.3.4. Lista de problemas**

A Symone apresentava como lista de problemas PU/PD, desidratação 5% e pré-hipertensão.

#### **5.3.5. Diagnósticos diferenciais**

Perante anamnese e história clínica da paciente, foram considerados os seguintes diagnósticos clínicos, por ordem decrescente: DRC com eventuais alterações hidroeletrólíticas (por exemplo hipocalémia); DRC descompensada por ITU; DM; HTF; Hiperaldosteronismo.

#### **5.3.6. Plano**

Inicialmente foi proposto uma avaliação geral para abordagem de PU/PD em gato, com colheita de sangue para hemograma, ionograma, bioquímicas, e colheita de urina, por cistocentese, para análise de urina e cultura bacteriológica. Para despiste de HTF foi medido a T4 total e também realizado teste de fPLI. A acrescentar foi proposto uma ecografia abdominal. Foi também proposto medição de glicémia com a paciente em jejum e/ou quantificação de frutossamina.

#### **5.3.7. Exames complementares de diagnóstico**

##### **5.3.7.1. Hemograma**

A Symone não apresentava alterações dignas de registo no seu hemograma.

##### **5.3.7.2. Ionograma com gasimetria**

A paciente não apresentava alterações de grande relevância, porém, como pode ser observado na tabela 11, o pH estava no limite superior, com bicarbonato ligeiramente baixo de 21.9 mmol/L (referência 22-24 mmol/L) e pressão parcial de CO<sub>2</sub> alta com 38.7mmHg (referência 34-38 mmHg), havendo por isso uma pequena acidose respiratória compensatória.

**Tabela 11-** Ionograma com gasimetria da Symone, realizado em consulta.

As alterações dos parâmetros encontram-se assinaladas a laranja.

| Parâmetros (Unidade)                                               | Valor | Intervalo de referência |
|--------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------|
| <b>Sódio (mmol/L)</b>                                              | 162   | 150-165                 |
| <b>Potássio (mmol/L)</b>                                           | 4.0   | 3.5 - 5.8               |
| <b>Cloro (mmol/L)</b>                                              | 121   | 112-129                 |
|                                                                    |       |                         |
| <b>Pressão de dióxido de carbono venoso PCO<sub>2</sub> (mmHg)</b> | 38.7  | 34 - 38                 |
| <b>pH venoso</b>                                                   | 7.40  | 7.33 – 7.41             |
| <b>Bicarbonato venoso HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mmol/L)</b>     | 21.9  | 22 - 24                 |

### 5.3.7.3. Análises bioquímicas

Nas análises bioquímicas da Symone (tabela 12) foi observado creatinina de 2 mg/dl (referência 1-1.8 mg/dl), com hiperproteinemia de 8.3 g/dl (referência 5.2-7.7 g/dl), e uma hiperglicemia pós-prandial de 371mg/dl (61-103 mg/dl).

**Tabela 12-** Análises bioquímicas da Symone em consulta.

As alterações dos parâmetros encontram-se assinaladas a laranja.

| Parâmetros (Unidade)      | Valor | Intervalo de referência |
|---------------------------|-------|-------------------------|
| <b>Ureia (mg/dl)</b>      | 31    | 13 - 33                 |
| <b>Creatinina (mg/dl)</b> | 2.0   | 1 - 1.8                 |
| <b>I.P. (mg/dl)</b>       | 3.5   | 2.7 - 7                 |
| <b>GPT (IU/L)</b>         | 42    | 0 - 105                 |
| <b>Alb (g/dl)</b>         | 2.7   | 2.3 - 3.5               |
| <b>PT (g/dl)</b>          | 8.3   | 5.2 – 7.7               |
| <b>Glucose (mg/dl)</b>    | 371   | 61 - 103                |

### 5.3.7.4. Tiroxina total (T4 total)

O nível de T4 total encontrava-se normal com 2.9 ug/dl (referência 1-5 ug/dl).

### 5.3.7.5. Análise de urina com cultura bacteriológica

A colheita de urina da paciente foi realizada por cistocentese para exame físico, químico e de sedimento da urina. As únicas alterações assinaladas (tabela 13) foram de proteinúria (2+), hematúria (2+) e glicosúria (4+). A cultura de urina não teve crescimento bacteriológico.

**Tabela 13** - Análise de urina com cultura bacteriológica da Symone durante consulta.  
As alterações dos parâmetros encontram-se assinaladas a laranja.

|           | Parâmetros             | Resultado       | Referência          |
|-----------|------------------------|-----------------|---------------------|
| Físico    | pH                     | 7.0             | 5.0-7.0             |
|           | Densidade              | 1038            | 1035-1060           |
| Químico   | Proteínas              | 2+              | Negativo/ Vestígios |
|           | Glucose                | 4+              | Negativo            |
|           | Corpos cetónicos       | Negativo        | Negativo            |
|           | Hemoglobina            | 2+              | Negativo            |
| Sedimento | Eritrócitos            | 0-1/ campo 400x | Normal              |
|           | Leucócitos             | 0-1/ campo 400x | < 5/campo 400x      |
|           | Células epiteliais     | 0-1/ campo 400x | < 5/campo 400x      |
|           | Cristais               | Não observados  | Ausentes            |
|           | Bactérias              | Não observadas  | Ausentes            |
|           | Outros                 | -               | -                   |
|           | Cultura bacteriológica | Sem crescimento | -                   |

### 5.3.7.6. Frutosamina

Foi retirado amostra de sangue da Symone para preparação do soro e medição da frutosamina, pois havia suspeita de DM e a hiperglicemia da paciente podia ser justificada pelo stress e estado pós-prandial. O resultado foi de 629.3  $\mu\text{mol/L}$  (referência < 370  $\mu\text{mol/L}$ ).

### 5.3.7.7. Ecografia abdominal

No exame ecográfico abdominal da paciente as alterações e conclusões relevantes assinaladas foram: hipertrofia do rim esquerdo e aumento da ecogenicidade da cortical, perda da diferenciação cortico-medular e forma renal arredondada e irregular; o rim direito encontrava-se diminuído de tamanho e com arquitetura alterada; em relação ao pâncreas, este encontrava-se hipoeicoico em relação à gordura envolvente.

#### **5.3.7.8. Teste *point of care* para qualificação da imunoreatividade da lipase pancreática felina (fPLI)**

A Symone, embora não tivesse sinais clínicos de pancreatite, obteve um resultado  $>5.4$   $\mu\text{g/L}$  (referência: valor  $>5.4$   $\mu\text{g/L}$  consistente com pancreatite), o que pela sua história clínica prévia poderia significar pancreatite crónica.

#### **5.3.8. Diagnóstico definitivo**

Diabetes mellitus com pancreatite crónica e DRC IRIS 2

#### **5.3.9. Tratamento**

O tratamento da Symone foi iniciado em ambulatório com dieta de doente diabético e insulinoterapia com glargina 1UI/gato, via SC, a cada 12h. Foi salientado à tutora a importância de medição de glucose antes da administração de insulina e transmitido os sinais clínicos de hipoglicémia. Para a pancreatite crónica foi recomendado suplemento alimentar de enzimas pancreáticas, *WeNZyme*<sup>®</sup>, da empresa *Wepfarm*<sup>®</sup>, 250mg, via PO, a cada 24h.

Foi recomendado a reavaliação da Symone após uma semana de tratamento com realização da sua curva de glicémia.

#### **5.3.10. Evolução**

Tal como planeado uma semana depois a Symone foi apresentada ao HV-ULHT para consulta de reavaliação e controlo de glicémia, sendo referido pela tutora que nos últimos dias a paciente estava completamente assintomática. No EEG da paciente não haviam alterações dignas de registo. Para o controlo de glicemia efetuado através do monitor de medição de glucose *CentriVet*<sup>™</sup> *GK*<sup>®</sup> foram realizadas três medições. A Symone iniciou a curva com glicémia de 91 mg/dl, medição realizada após refeição e administração de insulina, subindo nas seguintes 4h para 153 mg/dl e 197 mg/dl. Perante estes valores e por a paciente se encontrar assintomática, optou-se por manter a mesma dose de glargina reduzindo as administrações para cada 24h mais a alimentação com dieta para gatos diabéticos.

A Symone manteve-se assintomática e estável com este tratamento durante seis meses (dia 180 de tratamento, tabela 14), altura que reapareceu a PU/PD. No entanto, houve ganho de peso, mantendo-se na mesma com boa condição corporal, e a tutora alterou a dieta para uma dieta de doente renal visto que a paciente comia pouco a dieta diabética. No EEG não revelou alterações fora dos critérios fisiológicos e no hemograma da paciente não haviam alterações relevantes, no entanto, nas bioquímicas a glicémia encontrava-se  $>450\text{mg/dl}$  e a frutamina encontrava-

se a 733.2  $\mu\text{mol/L}$ . A análise da sua urina mostrou glicosúria (4+) e proteinúria (1+). Perante todos estes dados, foi proposto manter a dose de glargina com o aumento da sua frequência de administração para cada 12h mais a indicação de misturar a dieta para doentes renais com a dieta para gatos diabéticos.

Novos ajustes foram necessários ao tratamento da Symone que só normalizou os sinais clínicos e glicémia com glargina 1,25UI/gato, via SC, a cada 12h mais a dieta de doente diabético. Ao longo dos seguintes meses a paciente teve pelo menos mais três episódios de agudização da pancreatite crónica, havendo dificuldade em manter os objetivos terapêuticos da DM mesmo com a DRC sem grandes alterações. A Symone acabou por ser eutanasiada com o degradar do seu estado devido a massa no esófago, cerca de dois anos depois do diagnóstico de DMF.

**Tabela 14** - Evolução de parâmetros de controlo da diabetes e DRC da Symone, com tratamento.

| Controlo                                         | Dia 0                                   | Dia 8                                   | Dia 55 | Dia 180                                 | Dia 190                                    | Dia 216 |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|--------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|---------|
| <b>Peso corporal em kg</b>                       | 4.480                                   | 4.480                                   | 4.400  | 4.600                                   | 4.600                                      | 4.670   |
| <b>PU/PD</b>                                     | ↑↑↑                                     | 0                                       | 0      | ↑↑↑                                     | ↑↑                                         | 0       |
| <b>Polifagia</b>                                 | ↑                                       | 0                                       | 0      | 0                                       | 0                                          | 0       |
| <b>Sinais de hipoglicémia</b>                    | -                                       | -                                       | -      | -                                       | -                                          | -       |
| <b>Glicémia mg/dl</b>                            | 371                                     | -                                       | 211.1  | >450                                    | -                                          | 260     |
| <b>Frutossamina <math>\mu\text{mol/L}</math></b> | 629.3                                   | -                                       | 378.4  | 733.2                                   | 617                                        | -       |
| <b>Creatinina mg/dl</b>                          | 2                                       | -                                       | 1.6    | 1.6                                     | -                                          | 1.9     |
| <b>Tratamento</b>                                | <u>Glargina</u><br>1UI cada 12h + dieta | <u>Glargina</u><br>1UI cada 24h + dieta |        | <u>Glargina</u><br>1UI cada 12h + dieta | <u>Glargina</u><br>1,25UI cada 12h + dieta |         |

Nos sinais de hipoglicémia estão incluídos prostração, fraqueza, vômitos, ataques, coma. Legenda: ↑↑↑ muito aumentado; ↑↑ aumentado; ↑ pouco aumentado; 0 ausente.

## 6. Discussão

Há uma consciência crescente da DMF que é paralela à “epidemia” de DM nas pessoas o que seria de pensar que estas, de alguma forma, se relacionam. Tal acontece nas semelhanças indiscutíveis da fisiopatologia que ambas as espécies partilham, contudo segundo alguns estudos, os tutores e os seus gatos não parecem partilhar o mesmo risco de vir a desenvolver DMT2, ao contrário do que acontece com os tutores e os seus cães (Delicano *et al.*, 2020; Lewitt, 2019).

Com base na apresentação clínica, epidemiologia e achados histológicos, 80 a 95% dos gatos com DM, enquadra-se na classificação de DMT2 das pessoas, sendo que alguns termos da classificação da doença em medicina humana foram adaptadas para a medicina veterinária. Para além da DMT2, que tem como base fatores de risco importantes como a genética, obesidade, idade e género, caracterizando-se pela resistência à insulina e disfunção de células  $\beta$ , também foi considerado a adaptação de mais dois termos: a DMT1, muito rara nos gatos, que consiste na destruição imunomediada de células  $\beta$  e que leva quase sempre a uma deficiência total de insulina; e Outros Tipos Específicos da DM, que se referem ao desenvolvimento da diabetes através de outras perturbações ou fatores diferentes das anteriormente mencionadas, como por exemplo distúrbios do pâncreas exócrino como a pancreatite, outras patologias endócrinas como a acromegalia, ou ainda a administração de fármacos como os glucocorticoides (Davison, 2015; Gilor *et al.*, 2016; Rehman *et al.*, 2020).

É possível afirmar que os casos clínicos da Miffy e do Riscas se enquadram facilmente na classificação de DMT2, pois têm a seu favor fatores de risco típicos da DMT2 e não possuem história de comorbilidades ou uso de fármacos associados ao início desta doença.

Contudo, no caso da Symone, a classificação de DMT2 poderá ser inadequada visto que, seis meses antes ao surgimento da DM, a paciente apresentou um segundo episódio de pancreatite o que leva a concluir que a DM da Symone insere-se mais na classificação de “outros tipos específicos da DM”. Não deixa de ser curioso observar que independentemente da classificação, a Symone possuía outros fatores, que não só a pancreatite, importantes para o desenvolvimento da DM o que reforça a complexidade da fisiopatologia da DMF.

A etiologia da DMT2, embora não completamente esclarecida, tem como base a disfunção das células  $\beta$  e a insulinoresistência dos tecidos alvo devido a fatores de riscos ambientais e genéticos. Nos gatos os fatores de risco abrangem a idade, com maior incidência em gatos de idades avançadas, o género, com maior ocorrência no género masculino, o estilo de vida em que se salienta o tipo de alimento consumido (com elevado teor de HC), a baixa atividade física e gatos *indoor*, em que todas estas situações podem também levar, efetivamente, à obesidade. A obesidade por si só é um dos fatores de risco mais associados à DMT2 em que cada aumento de 1kg no peso corporal do gato leva a uma perda de aproximadamente 30% de sensibilidade à insulina (Lewitt, 2019; Öhlund *et al.*, 2017; Reusch, 2015; Zoran & Buffington, 2011). Alguns destes fatores de risco estavam bem sinalizados nos casos clínicos apresentados, pois para além de todos os pacientes terem idades iguais ou superiores a 7 anos, era fornecido à Miffy e ao Riscas alimento de pouca qualidade, com elevado teor em HC. Por último, mas não menos

importante, aquando do diagnóstico de DM da Miffy e do Riscas, estes apresentavam obesidade e excesso de peso, respetivamente, enquanto a Symone tinha história pregressa de obesidade.

Estudos têm identificado de uma forma consistente genes associados à DMT2 por alterarem o metabolismo da glucose ou a função das células  $\beta$  do pâncreas (Samaha *et al.*, 2020). Na Austrália e na Europa, a DM é quase quatro vezes mais comum entre gatos da raça burmês do que nas restantes raças, o que leva a que grupos populacionais desta raça sejam alvo de estudo na tentativa de entender melhor as frequências alélicas e a heterogeneidade ambiental da DMT2. Sabe-se que a raça burmês tem naturalmente um metabolismo semelhante ao de pessoas com IR e que possui biomarcadores associados à DM. Para além desta raça, outras têm sido identificadas como tendo maior suscetibilidade para a DM. Entre elas estão o gato azul da Rússia, o bosques da Noruega, o abissínio e o maine coon (Forcada *et al.*, 2021; Öhlund *et al.*, 2015; Öhlund *et al.*, 2021; Rehman *et al.*, 2020; Samaha *et al.*, 2020). Infelizmente, nos casos clínicos apresentados neste trabalho eram desconhecidas as histórias familiares em DM dos pacientes e não havia relacionamento com raças de maior incidência de DM.

Em relação aos sinais clínicos e diagnóstico da DMF, uma das suas características predominantes é a persistência de hiperglicemia em jejum e glicosúria que leva ao aparecimento dos sinais clínicos típicos da doença como a PU/PD, polifagia e perda de peso. Estas particularidades da DM, em conjunto com a anamnese e história clínica do paciente são a base do seu diagnóstico (Gottlieb & Rand, 2018; Nerhagen *et al.*, 2021). Como nos humanos, os gatos com glicémias entre 117 e 180 mg/dL podem estar em maior risco de desenvolver DM, mas a identificação desta fase nem sempre é fácil pois para além de ser assintomática, os gatos têm hiperglicemias de stress com glicémia entre estes valores ou mesmo mais elevados (Rand, 2020). A complexidade do diagnóstico da DM está em conseguir detetá-la quando o gato ainda é assintomático ou quando apresenta outras comorbilidades como, por exemplo, um gato com doença renal tem com alguma frequência PU/PD que associada à hiperglicemia de stress pode mascarar primitivamente o diagnóstico de DM (Greco, 2018; Mooney, 2020). Contudo, para situações de suspeita de DMF existem outros exames complementares de diagnóstico plausíveis, que é o caso da realização da medição de glucose na urina em casa, após o repouso do animal, contornando a hiperglicemia de stress (Rand, 2020).

Nos casos clínicos apresentados o diagnóstico de DM foi realizado já na presença de sinais clínicos típicos sendo a PU/PD as mais destacadas, seguindo a polifagia e perda de peso. Os valores da glicemia dos três casos clínicos encontravam-se alto à entrada do HV-ULHT. A hiperglicemia da Miffy era de 359mg/dl, a do Riscas era de 251mg/dl, salientando para o fato

de ter sido administrada insulina nas duas horas anteriores, e a da Symone era uma glicemia pós-pandrial de 371mg/dl, que embora não fosse esta a situação, a hiperglicemia poderia estar inflacionada por a gata não estar em jejum em conjunto com uma hiperglicemia de stress levando assim ao diagnóstico errado de DM. Na Miffy o mesmo poderia ter sucedido pois esta apresentava concomitantemente uma ITU que tem sinais clínicos semelhantes ao de DM, mas em ambas as situações as hiperglicémias eram superiores a 350 mg/dl sendo a suspeita de DMF alta, justificando a confirmação do diagnóstico ou por medição de glucose na urina em casa ou por repetição de glicémia em jejum e quantificação de frutossamina (Rand, 2013a; Sparkes *et al.*, 2015). Como também seria de esperar, os três casos apresentaram glicosúria (4+), pois os gatos com glicémias iguais ou superiores a 250–290mg/dl excedem a capacidade renal de reabsorção de glucose (Gottlieb & Rand, 2018).

A avaliação com um painel geral de análises clínicas é importante no paciente diabético, por exemplo, no hemograma pode existir uma anemia com leucograma de stress. Embora os pacientes dos casos clínicos não tenham apresentado grandes alterações no hemograma, o Riscas tinha uma ligeira anemia macrocítica e hipocrômica que poderia ter também influência do seu estado FIV positivo e/ou deficiência nutricional (Villiers, 2016). Nos gatos diabéticos também algumas bioquímicas séricas devem ser avaliadas, as enzimas hepáticas (ALT e ALP), os triglicéridos e colesterol podem apresentar-se aumentados e nos diabéticos com cetoadidose existem níveis de hiperglicemia muito elevados com desidratação, diurese osmótica, acidose metabólica e hiperosmolaridade (Behrend *et al.*, 2018; Rand, 2012). Nestes três casos clínicos não foram avaliados os triglicéridos e colesterol e não houve aumento das enzimas hepáticas, sendo que nos gatos diabéticos estas são mais variáveis em relação aos cães diabéticos (Behrend *et al.*, 2018). De realçar que o Riscas apresentava, em associação com a DM, uma piorreia muito ativa o que poderia explicar a hiperproteinemia com hiperglobulinemia nas suas bioquímicas. Este paciente embora não se encontrasse em cetoadidose diabética (com CC a 0.3 mmol/L, referência < 0.63 mmol/L) apresentava uma diabetes hiperosmolar com hiperosmolaridade de 383.2 mOsm/L (referência 290 – 350 mOsm/L), além de uma alcalose metabólica de pH 7.52 (referência 7.24-7.40) com compensação respiratória parcial, possivelmente devido à hipernatremia e cloremia existente e que, por sua vez, poderia estar relacionada à diurese osmótica diabética. A nível da gasimetria, a Symone também apresentou uma ligeira alcalose metabólica com pH no limite superior de 7.40 (referência 7,33 - 7,41) e bicarbonato de 21.9 mmol/L (referência 22-24 mmol/L) com uma acidose respiratória compensatória (Flaherty & Blackwood, 2016; Skelly, 2016). De referir, no entanto que, principalmente a Symone

apresentou alterações de valores mínimos na gasimetria. Como as referências utilizadas para a interpretação dos valores foram as do laboratório do HV-ULHT, com intervalos de  $\text{HCO}_3^-$  e  $\text{PCO}_2$  venosos entre 22.0 - 24.0 mmol/l e 34.0 - 38.0 mmHg, respectivamente, pode ter existido uma sobrevalorização dos resultados já que os gatos podem apresentar valores normais venosos de  $\text{HCO}_3^-$  e  $\text{PCO}_2$  entre 18.0–23.2 mmol/l e 32.7–44.7 mmHg, respectivamente (Flaherty & Blackwood, 2016).

Na urianálise do gato diabético, a glicosúria moderada a marcada é o achado mais comum, mas existem outras alterações relevantes como o caso da cetonúria que em grandes quantidades pode significar CAD e a proteinúria que é igualmente comum. No sedimento urinário quando existe piúria e bacteriúria significa que o paciente pode ter ITU, contudo nos gatos pelo fato de nem sempre serem observados microrganismos no sedimento é aconselhada a colheita de amostra estéril para cultura de urina. Além disso, em animais glicosúricos as infecções urinárias por *Escherichia coli* são frequentes havendo esporadicamente relatos de gatos diabéticos com infecções por *Candida spp.* (Reusch, 2015). Todos os gatos observados neste trabalho tiveram de uma forma persistente glicosúria e uma leve proteinúria, mas como estes casos não estavam em situação de cetoacidose não foi observado cetonúria em nenhum deles, o que vai de encontro com a bibliografia. A Miffy apresentou bacteriúria com cultura de urina positiva para *Escherichia coli*, tendo realizado o tratamento ao qual o microrganismo era sensível e após uma semana este foi eliminado (nova cultura de urina com resultado negativo).

Em gatos com mais de 7 anos, perda de peso e polifagia deve ser sempre excluído o hipertireoidismo, com a quantificação do nível de T4, porque os seus sinais clínicos são similares aos da DM e podem inclusive ocorrer em simultâneo no gato. Outro distúrbio que pode estar associado à DMF e que deve também ser excluído numa fase inicial, ou sempre que se justificar no percurso da doença, é a pancreatite. Esta comorbilidade pode ser avaliada através da fPLI, um marcador bioquímico da pancreatite aguda e que está relacionada com o aumento da frutossamina sérica, o que mostra igualmente uma relação entre a inflamação e a insulinoresistência. A ecografia abdominal também é um bom aliado do diagnóstico da pancreatite, existindo uma sensibilidade até 84% em que o achado mais comum é a hiperecogenicidade da gordura peripancreática (Bazelle & Watson, 2020; Behrend *et al.*, 2018; Davison, 2015). Por este motivo, na avaliação inicial dos três pacientes apresentados, foram avaliados os níveis de T4 total, excluindo em todos eles o hipertireoidismo, e a fPLI que teve valores baixos com exceção da Symone. A Symone apresentava um valor de fPLI ( $>5.4 \mu\text{g/L}$ ) e alterações ecográficas do pâncreas (pâncreas hipoeicoico em relação à gordura

peripancreática) correspondentes a uma pancreatite aguda, sendo este, em um espaço de dois anos e meio, o terceiro episódio da paciente, o que poderia levar-nos a concluir que esta apresentava pancreatite crónica em fase de agudização. Na realidade, o diagnóstico definitivo de pancreatite crónica é complexo e o seu ‘gold standard’, com recurso ao estudo histológico do pâncreas, é fraco e pouco consensual (Bazelle & Watson, 2020). Na situação particular da Symone, a classificação definitiva do tipo de pancreatite não beneficiaria a paciente pelo que não foi concretizada nenhuma intervenção diagnóstica invasiva. De salientar que foi realizada igualmente ecografia abdominal nos outros dois casos, da Miffy e do Riscas, mas sem achados de grande relevância. Na Miffy foram detetadas alterações na ecogenicidade do fígado que estava difusamente aumentada comparativamente ao baço, que seria de esperar numa gata obesa, e o pâncreas apresentava gordura mesentérica envolvente com ecogenicidade ligeiramente aumentada, mas visto que a paciente tinha um valor de fPLI baixo e sem sintomas associados a pancreatite, esta não foi considerada no diagnóstico final.

As proteínas glicosiladas, HbA1c e frutossamina, podem ser úteis para confirmar o diagnóstico e monitorizar a DMF. A frutossamina reflete a média da glicemia de 7 a 14 dias anteriores à retirada de amostra sanguínea do paciente, ou seja, mostra uma média do estado glicémico do animal nas duas semanas anteriores. Isto deve-se ao fato da frutossamina formar-se através da ligação irreversível às proteínas do soro, mais precisamente à albumina que tem uma semivida de uma a duas semanas. Este exame clínico pode ser vantajoso, pois não é influenciado por hiperglicemias de stress e tem alta sensibilidade e especificidade, 93% e 86%, respetivamente. No entanto, a concentração de frutossamina no soro pode ser muito variável entre os indivíduos pelo que cada gato deveria ter o seu valor de referência de frutossamina, o que não é factível na prática clínica (Behrend *et al.*, 2018; Gottlieb & Rand, 2018; Rand, 2020).

Para a Miffy e a Symone a frutossamina teve um papel importante no diagnóstico confirmando a DM já que estas tinham, em conjunto com os sinais clínicos e hiperglicemia, valores de frutossamina muito altos. De salientar que a frutossamina pode apresentar-se normal em gatos com DM recente ou em gatos em que há apenas uma ligeira hiperglicemia, neste aspeto a HbA1c, formada pela ligação irreversível à hemoglobina A1, parece ser mais sensível. Existe um novo teste, Baycom A1c, que mede a HbA1c de gatos e cães identificando pacientes em risco de desenvolver a DM ou com diabetes subclínica, no entanto a HbA1c ainda é pouco usada em veterinária e necessita ainda de mais estudos para uma melhor compreensão do seu funcionamento no gato (Behrend *et al.*, 2018; Rand, 2020).

O maior objetivo no tratamento do gato diabético é a sua remissão. Quando esta não é alcançada os objetivos principais passam a ser a manutenção da glicemia abaixo do limiar renal, que na maioria dos gatos é 252mg/dl, mas este alvo glicémico pode e deve ser variável consoante o que for mais apropriado para o paciente, tendo em conta as comorbilidades e a *compliance* do tutor, contornando sempre as hipoglicemias. Os pilares do tratamento da DMF são a dieta restrita em HC, a atividade física, a insulinoterapia e a monitorização (Gilor & Fleeman, 2022; Sparkes *et al*, 2015).

Uma alimentação ideal em gatos diabéticos fornece as calorias suficientes para manter o peso corporal ideal, minimiza a hiperglicemia pós-prandial, e facilita a absorção da glucose na altura das refeições coincidindo com a administração da insulina. Nas dietas baixas em HC o tipo de alimentação *Ad libitum* pode ser mantido se assim for o hábito sem coincidir com a administração de insulina, no entanto, alguns clínicos preferem garantir que as injeções sejam aplicadas após refeições, especialmente em gatos obesos onde é possível um melhor controlo das quantidades de alimento repartido. Embora as dietas com baixos níveis de HC, fabricadas especialmente para pacientes diabéticos, sejam as mais indicadas, é possível alcançar um bom controlo glicémico com insulinoterapia e outros tipos de dieta, por isso dietas alternativas podem ser usadas se assim a clínica exigir (Gottlieb & Rand, 2018; Greco, 2018; Sparkles, 2015).

Em todos os gatos dos casos clínicos foi recomendado em exclusivo a dieta específica para pacientes diabéticos. No entanto, a Symone apresentando hiporexia com este tipo de dieta, foi recomendada a sua troca para uma dieta de doente renal devido à sua comorbilidade e foram igualmente obtidos bons resultados em conjunto com a insulinoterapia. De salientar que as dietas de diabetes ricas em proteínas e baixos hidratos de carbono não são recomendadas em gatos com DRC, especialmente em gatos com fases IRIS 2 ou 3 da doença (Gottlieb & Rand, 2018). A atividade física, independentemente da necessidade ou não da perda de peso, é uma aliada no tratamento do paciente diabético pois aumenta o fluxo sanguíneo para as células musculares esqueléticas, aumentando a utilização da glucose. (Galicia-Garcia *et al.*, 2020; Hoelmkjaer & Bjornvad, 2014). Quando há necessidade de perda de peso corporal do gato diabético, o ideal é iniciar a insulinoterapia sem restrição calórica e caso necessário, só após a estabilização do peso, o número de calorias diárias deve ser reduzido em 20%, com uma monitorização de 2 a 4 semanas para ajustes da dieta e uma prevista perda de peso entre 0,5 e 2% por semana (Clark & Hoenig, 2021). As mudanças no estilo de vida mais proeminentes nos gatos diabéticos apresentados foi a da Miffy, que sendo uma gata obesa teve restrição de

alimento e monitorização mais intensa na sua atividade física. A Miffy teve durante o seu acompanhamento uma perda de peso corporal total de 700gramas, menos 10,4% do seu peso inicial, em cerca de três meses e meio. O fato da paciente ter iniciado a insulino terapia já depois da restrição de dieta, sem ter ainda um peso corporal estável, pode explicar a perda de peso >2% numa das semanas, contudo o tratamento no seu todo foi positivo.

Ao contrário das pessoas com DMT2, que normalmente iniciam o tratamento com hipoglicemiantes orais, os gatos diabéticos devem iniciar o tratamento sempre com insulino terapia, sendo os hipoglicemiantes orais reservados só para os casos em que os tutores não aceitem administrar insulina (Behrend, 2018; Chaudhury *et al.*, 2017). Nesses casos, a glipizida, que é uma sulfonilureia foi o único agente que demonstrou ter eficácia suficiente como monoterapia, através do aumento da secreção de insulina no pâncreas e da diminuição da gluconeogenese no fígado (Gloyn & Drucker, 2018; Greco, 2018).

A insulina recomendada para iniciar nos gatos é a glargina ou a insulina protamina de zinco (PZI) com uma dose inicial de 1-2 U/gato a cada 12 horas e com os ajustes de insulina a realizarem-se a cada 7-14 dias. A insulina glargina 100 U/mL (IGla-100) é uma insulina recombinante humana análoga, de primeira geração, com uma duração de ação adequada para a maioria dos gatos, pois ela é solúvel em pH 4.0 e quando entra em contacto com o pH neutro dos tecidos subcutâneos e sangue forma microprecipitações que permitem uma absorção lenta após injeção. Segundo alguns estudos, na DMF parece que o uso de PZI apresenta taxas de remissão inferiores à glargina. Contudo, é também muito usado e eficaz nos gatos e possui a vantagem de ter preparados com concentrações mais pequenas, de 40 Unidades, comparativamente à glargina com preparações de 100 Unidades, sendo mais comodo a sua administração de pequenas quantidades em seringa. Outra terceira hipótese de insulina, também em preparações de 40 unidades, é a Caninsulin<sup>®</sup>, uma suspensão de zinco de insulina suína muito utilizada em cães pela sua ação intermédia e que por este mesmo fato em gatos necessita por vezes ser administrada a cada 8h para evitar hiperglicémias de mais de 2-3h diárias (Behrend *et al.*, 2018; Blonde *et al.*, 2021; Bloom & Rand, 2014; Gottlieb & Rand, 2018; Sparkes, 2015).

A Miffy iniciou a insulino terapia com glargine a 1U/gato a cada 12h, cerca de 15 dias depois do seu diagnóstico de DM, após a resolução da sua ITU, que para alcançar o principal objetivo do tratamento, que é a remissão da doença, pode ter sido um retrocesso, embora o seu controlo tenha sido obtido em apenas 5 meses. A remissão define-se como o estado de euglicémia por 4 semanas consecutivas sem insulino terapia e sem sinais clínicos de DM, em

que para o aumento da probabilidade de remissão é importante a instituição precoce de um rigoroso controlo glicémico com insulinoaterapia.

Os gatos com programas de tratamento superiores a 6 meses após o diagnóstico, mesmo com alcance de um excelente controlo glicémico têm apenas uma taxa de 35% de remissão em contraste com os 84% de remissão no programa de tratamento inferior a 6 meses (Gottlieb & Rand, 2013; Tschuor, 2011). Em relação ao Riscas, este paciente nunca atingiu o seu pleno controlo de glicémia e iniciou o tratamento com Caninsulin® atingindo administrações de 6U/gato a cada 12h em cinco meses, altura que mudou para 2U/gato de glargina a cada 12h conseguindo, assim, um melhor controlo da doença num espaço de um mês e meio. Aqui realmente observamos que entre a insulina Caninsulin® e glargina a melhor escolha para um gato diabético poderá ser a glargina. Existiram outros fatores que também influenciaram o tratamento do paciente e neste caso havia dificuldade em cumprir a insulinoaterapia. O Riscas encontrava-se num abrigo para gatos e coabitava com muitos gatos além de ter diferentes tratadores com horários de trabalho inferiores a 12h, pelo que caso não haja um bom esquema de tratamento e organização, o rigor na realização do tratamento pode ficar aquém do pretendido seja pela forma incorreta que pode ser dada a insulina, quer pelo não cumprimento de horário de insulina, pela não realização de tratamento ou pela difícil monitorização do doente diabético.

Seria interessante que estudos futuros reportassem a evolução da doença entre gatos diabéticos institucionalizados e gatos diabéticos em domicílio, percebendo se realmente se trata de um fator com peso negativo na DMF. No terceiro caso clínico, a Symone inicia a insulinoaterapia logo após o diagnóstico de DM com glargina a 1U/gato a cada 12h, na qual teve muito boa resposta, apresentando-se após uma semana assintomática e com valores de glicémia controlados. Nesta altura foi diminuído a frequência da insulina para 24h com a mesma dose e a paciente manteve-se assim controlada durante cerca de cinco meses e meio.

Idealmente quando o paciente diabético inicia insulinoaterapia e alcança o seu controlo sintomático e glicémico, sem hipoglicemias, a dose e frequência devem ser mantidas (Behrend *et al.*, 2018). De salientar que, principalmente no mercado da medicina humana, vão surgindo novas opções terapêuticas para DM2 visando a maior eficácia e compliance do tratamento. Recentemente, foram fabricadas duas novas insulinas basais de segunda geração, a insulina glargine 300U/mL (IGla-300) e a Degludec®, com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas melhoradas e uma duração de ação mais prolongada em comparação com a de primeira geração (Blonde *et al.*, 2021).

Linari *et al.* (2021) demonstrou em gatos diabéticos boa eficácia no controlo da glicémia e segurança com a IGla-300, mas são necessários mais testes para perceber se há um menor risco de hipoglicemia como nas pessoas diabéticas.

A monitorização rigorosa na DM é importante se quisermos ter sucesso no tratamento. Os pacientes com diagnóstico recente de DMF com insulinoaterapia devem ser observados de 7-14 semanas para avaliação do paciente e ajustes de insulina que sejam necessários. O mais importante a retirar destas consultas semanais a quinzenais é perceber o estado do animal através do EEG, a média da sua glicemia pela frutossamina e urianálise sempre que necessário, perceber de que forma está a ser realizado o tratamento pelo tutor, se o animal teve algum sinal de hipoglicemia e a realização da CGS para ajustes na insulina se necessário. A melhor forma de monitorizar a insulinoaterapia é através da CGS em que num tratamento com insulina de 12h em 12h a CGS deverá ser de 12h, com medições de glicemia a cada 2h através de amostra sanguínea de vasos periféricos. Outra forma de monitorização é com o MCG. A CGS do gato diabético deverá determinar a duração do efeito da insulina e a GS mais baixa (nadir), em que um nadir ideal é uma GS de 80-150mg/dL, e a GS mais elevada deve ser de cerca de 300mg/dL (Behrend *et al.*, 2018; Del Baldo *et al.*, 2021; Fleeman & Gostelow, 2020).

Após o início de insulinoaterapia da Miffy, a primeira consulta foi semanal, passando depois a quinzenal até ao controlo da glicémia e determinação da dose de insulina. Era vigiado o estado geral da paciente, controlando a perda de peso por restrição alimentar, bem como observado a evolução dos sinais clínicos e apresentação das curvas registadas pela tutora em domicilio pelo sistema de MCG, Freestyle®. A primeira curva da Miffy (gráfico 3) acusou uma dose de insulina baixa e que não estaria a ser bem administrada, pois iniciava já com o nadir de 187mg/dl subindo ao longo das horas, com utilização completa da insulina num espaço de 6h, em que a paciente ficava com hiperglicemias >300mg/dl por mais de 3h diárias. Assim, foi reavaliado o modo de administração de insulina pela tutora e foi aumentada a dose de glargina. Após uma segunda subida da dose de glargina da Miffy, com 3U/gato a cada 12h, foi observado numa das suas curvas uma situação de hipoglicemia com 52 e 63mg/dl, sem sinais clínicos, neste ponto seria de pensar em diminuir a dose de insulina para menos 10-50%, como recomendado nas 'guidelines' da AAHA 2018. No entanto, por este ter sido um caso isolado e a paciente na altura ainda ter sinais clínicos de DM foi optado por manter a dose de insulinoaterapia que veio no futuro mostrar algum sucesso com a Miffy assintomática durante os seguintes meses. Em relação ao Riscas, este estava com DM descontrolada e iniciou uma transição da insulina caninsulin® para a glargina, pelo que também foi necessária uma monitorização rigorosa com

CGS. Este paciente manteve sempre sinais clínicos da doença e a sua primeira CGS (gráfico 5), realizada em meio hospitalar com um dispositivo de medidor de glicémia, mostrou após a administração de 2U/gato de glargina, uma descida de glicémia lenta ficando com nadir de 245mg/dl o que concluiu a necessidade de aumento da dose. Numa segunda curva (gráfico 6) do Riscas, com 3U/gato de glargina, este apresentou uma hipoglicémia assintomática de 48mg/dl, mas mais uma vez a opção foi a manutenção da dose pelo fato do paciente ter ainda sinais clínicos de DM e glicosúria, foi, todavia, reforçado aos tratadores a importância de horas corretas na administração da insulina acompanhadas das refeições. Houve um estudo com 55 gatos diabéticos que identificou pelo menos um episódio de hipoglicémia em 93% destes sob um protocolo rigoroso de glargina e dieta, sendo um efeito adverso comum (Viebrock & Dennis, 2018).

A Symone foi reavaliada na semana a seguir ao início da insulinoaterapia, na qual já se encontrava assintomática e sem sinais de hipoglicémia, nesta altura foi realizada a primeira CGS com três medições que após refeição e administração de 1U/gato de glargina, inicia logo com 90mg/dl e sobe nas seguintes 4h para 153 mg/dl e 197 mg/dl. Esta mini curva indica má administração de insulina e possivelmente uma dose elevada para a paciente. De qualquer forma o ideal seria repetir CGS preferencialmente de 12h e perceber se com a aplicação correta de insulina o seu nadir mantinha entre 80-150mg/dl com a decisão em manter a dose ou se era < 80mg/dl com a decisão de descer a dose em 10-50%, sendo que nos gatos é sempre vantajoso o tratamento a cada 12h (Behrend *et al.*, 2018). Neste caso concreto optou-se por diminuir a frequência da insulina com a mesma dose. É possível que esta decisão tenha sido tomada por pressão de tutor que entre diminuïrem a dose ou diminuïrem a frequência tendem a escolher a última opção por uma questão de comodidade. De qualquer forma a Symone conseguiu manter-se assintomática durante mais cinco meses, descompensando depois várias vezes, essencialmente pela sua comorbilidade de pancreatite.

A Miffy, o Riscas e a Symone não apresentaram ao longo do percurso da doença complicações severas como CAD, mas tiveram complicações crónicas em que alguns deles reverteram o seu estado através do controlo glicémico. A neuropatia diabética é uma complicação crónica que aparece em 50% dos pacientes diabéticos e frequentemente apresenta-se de uma forma lenta e progressiva. Pode inicialmente surgir com sinais subtis de perda de força dos membros pélvicos, posição plantígrada e reflexos patelares reduzidos e depois evolui para ataxia, paraparésia dos membros e atrofia muscular (Feldman *et al.*, 2019; Rand, 2020). Enquanto o rigoroso controlo glicémico inverte os sinais de neuropatia em alguns gatos, muitos

continuam a ter diferentes graus de fraqueza e atrofia muscular (Katherman, 2018). Foi observado na paciente Miffy sinais de neuropatia diabética, inicialmente sinalizado com perda de capacidade para saltar e posteriormente adquiriu uma posição plantígrada. Neste caso houve resolução dos sinais clínicos ao longo das semanas após controlo da glicémia.

A periodontite pode ser uma complicação associada à DMT2 e embora seja pouco debatida em medicina veterinária, na medicina humana vários estudos têm demonstrado esta associação (Bharateesh *et al.*, 2012; Trivedi *et al.*, 2014). Num estudo a prevalência da periodontite em pessoas diabéticas era mais elevada em relação aos não diabéticos e Glickmann descreveu os sintomas orais da DM como um fator de promoção sistémica, criando condições adequadas para a produção de gengivite e periodontite (Bharateesh *et al.*, 2012). Trivedi *et al.* (2014) mostrou o papel do stress oxidativo tanto na diabetes como na periodontite, em que o mecanismo compensatório do organismo está parcialmente em colapso devido à produção excessiva de radicais livres durante a periodontite e não é capaz de lidar com o aumento da geração de radicais livres atribuível à diabetes, agravando assim a situação (Trivedi *et al.*, 2014). Sabe-se que o CGEF está muitas vezes associado à piorreia sendo uma complicação comum nos gatos e com diversas causas, podendo ter como base infeções virais como o FIV ou até mesmo fatores ambientais como o stress em coabitar com um elevado número de gatos (Lee *et al.*, 2020). No caso do Riscas até poderia existir CGEF visto que tinha ao EEG uma inflamação intensa com faucite, mas a periodontite também estava presente. É curioso perceber que o Riscas tinha vários fatores para a persistência do CGEF e da periodontite com piorreia, como FIV positivo e habitar num meio ambiente de stress, mas foi quando conseguiu estabilizar a sua glicémia que ficou praticamente assintomático da cavidade oral, o que leva a concluir que neste caso específico a DM do paciente era um fator causal importante para a inflamação e o crescimento bacteriano oral.

A pancreatite em gatos é reconhecidamente uma doença associada à DM, em que a realização de exames *post mortem* a gatos diabéticos observaram lesões consistentes com pancreatite em quase metade dos doentes diabéticos (Caney, 2013b). Nas pessoas é descrito que os indivíduos com DMT2 têm duas a três vezes maior risco de vir a desenvolver pancreatite, sendo a DMT2 felina semelhante à das pessoas, é possível que os gatos diabéticos estejam sujeitos ao mesmo risco acrescido de pancreatite. No entanto, a maioria das evidências publicadas indica que a pancreatite precede à DM nas pessoas, ou seja, que a DM é secundária à pancreatite. Como a DM em gatos se relaciona com a resistência à insulina que pode ser causada por um foco de inflamação, não é difícil propor um papel causal para a pancreatite na

DMF (Davison, 2015). A Symone pode ser um exemplo deste papel causal da pancreatite, já que a paciente teve pelo menos dois episódios de pancreatite em que os sinais clínicos da DM surgiram seis meses depois do último episódio de pancreatite. Contudo foi relativamente fácil o controlo glicémico inicial da Symone e embora não tenha sido alcançada a remissão diabética, a remissão é possível mesmo em gatos com pancreatite aguda na altura do diagnóstico de DM (Gottlieb & Rand, 2018). A Symone também apresentava DRC em fase IRIS 2 e embora a DRC não tenha uma relação com gatos diabéticos comprovada, esta é reportada em 26% a 62% dos gatos diabéticos (Gottlieb & Rand, 2018; Zini *et al.*, 2014). Com o controlo analítico e dieta adequada a DRC teve uma evolução muito positiva na paciente sem complicações e sem interferência na DM.

Em relação ao prognóstico, quando os gatos têm diagnóstico recente de DM há um bom prognóstico, principalmente quando a doença é bem gerida. A remissão diabética pode ser alcançável em 80% ou mais dos gatos diabéticos com um rápido controlo glicémico, contudo a gestão clínica apresenta desafios, tanto para a equipa veterinária como para o proprietário e cerca de 30% dos gatos diabéticos são eutanasiados no seu primeiro ano de tratamento (Callegari *et al.*, 2013; Gostelow *et al.*, 2014; Rand, 2020; Sparkes *et al.*, 2015). Felizmente nos três casos clínicos apresentados não foi necessário recorrer à eutanásia, por estes motivos, mas nenhum deles alcançou a remissão da doença. Durante o acompanhamento dos três gatos, foi possível chegar a um estado de glicémia minimamente controlado, mas é possível que estes tenham uma média de vida diminuta em relação a outros gatos sem DM. Num estudo com 114 gatos diabéticos foi mostrado que os valores de creatinina mais altos no momento do diagnóstico estavam significativamente associados a um menor tempo de sobrevivência, com um risco de morrer aproximadamente 5% maior por cada aumento de 10 µg/dL na concentração sérica (Callegari *et al.*, 2013). Com este estudo poderíamos afirmar que pelo valor da creatinina na altura do diagnóstico o Riscas teria maior esperança de vida em relação à Miffy e Symone mas há que ter em conta que não é só este fator a pesar no prognóstico dos pacientes.

## **Conclusão**

A DMT2 nas pessoas e a maioria da DMF são síndromes complexas tendo como base a genética e fatores de risco individuais e ambientais, que levam à diminuição de insulina e à insulinoresistência provocando um estado de hiperglicemia constante.

A maioria do conhecimento da fisiopatologia da DMF deriva de estudos clínicos e experimentais em pessoas e em roedores, mas também por sua vez os gatos diabéticos são muitas vezes considerados os modelos para a DMT2 em pessoas.

O termo DMT2 para os felinos diabéticos poderá não ser o mais adequado visto que enquanto a classificação de DMT2 nas pessoas ajuda o médico a planejar o tratamento e monitorização, nos gatos diabéticos, independentemente da classificação da DM, o tratamento e monitorização são praticamente os mesmos. Por isso, esta classificação de DM nos gatos tem um uso mais teórico do que propriamente prático, seria interessante elaborar uma classificação própria da DMF que oferecesse um lado mais prático dos termos.

A DMF proporciona um diagnóstico relativamente fácil já que os sinais clínicos típicos surgem com frequência no gato que em conjunto com a mensuração da glicémia em jejum e/ou frutossamina, é possível chegar a um veredito. As incertezas do diagnóstico acabam por surgir mais devido às hiperglicemias de stress do gato e quando estão associados outras comorbilidades.

Comparativamente com a maioria das pessoas com DMT2, que necessitam apenas de hipoglicemiantes orais e mudança no estilo de vida, os gatos diabéticos requerem um tratamento mais agressivo com o uso de insulina. A insulinoaterapia deve ser usada como tratamento de manutenção na DMF de forma antecipada, com um seguimento de protocolo rigoroso para evitar situações de hipoglicemias e ao mesmo tempo aumentar as hipóteses de remissão.

O envolvimento do tutor no tratamento é imperativo, pelo que a flexibilidade e os reforços positivos com esclarecimentos nas consultas de acompanhamento do seu gato diabético são pontos chaves para o sucesso do tratamento. De salientar que o tratamento e monitorização permanente da DMF pode ser muito desgastante para a vida do tutor e do seu gato levando a baixas taxas de sucesso. Contudo o prognóstico na DMF pode ser bom caso haja um seguimento correto da doença. Além disso, a evolução na medicina com visão a um aumento de qualidade de vida do tutor e gato, como o acesso ao MGC e a bombas de insulina, são uma mais valia no tratamento da DM.

## **Bibliografia**

- Adler, A., Bennett, P., Chair, S. C., Gregg, E., Narayan, K. V., Schmidt, M. I., ... & Hocking, S. (2021). Reprint of: classification of diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 108972.
- Albuquerque, C. S., Bauman, B. L., Rzeznitzeck, J., Caney, S. M., & Gunn-Moore, D. A. (2020). Priorities on treatment and monitoring of diabetic cats from the owners' points of view. *Journal of feline medicine and surgery*, 22(6), 506-513.
- Al-Jobori, H., Daniele, G., Cersosimo, E., Triplitt, C., Mehta, R., Norton, L., ... & Abdul-Ghani, M. (2017). Empagliflozin and kinetics of renal glucose transport in healthy individuals and individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*, 66(7), 1999-2006.
- Andolfi, C., & Fisichella, P. M. (2018). Epidemiology of obesity and associated comorbidities. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, 28(8), 919-924.
- Arnes, L., Hill, J. T., Gross, S., Magnuson, M. A., & Sussel, L. (2012). Ghrelin expression in the mouse pancreas defines a unique multipotent progenitor population. *PloS one*, 7(12), e52026.
- Atkinson, M. A., Campbell-Thompson, M., Kusmartseva, I., & Kaestner, K. H. (2020). Organisation of the human pancreas in health and in diabetes. *Diabetologia*, 63(10), 1966-1973.
- Balmer, L., O'leary, C. A., Menotti-Raymond, M., David, V., O'brien, S., Penglis, B., ... & Morahan, G. (2020). Mapping of diabetes susceptibility LOCI in a domestic cat breed with an unusually high incidence of diabetes mellitus. *Genes*, 11(11), 1369.
- Barnes, J. A. (2010). Digestive System. Em *Atlas of Feline Anatomy-for Veterinarians* (2<sup>a</sup>ed.) (pp.167) Teton NewMedia
- Barreto, M., Kislaya, I., Gaio, V., Rodrigues, A. P., Santos, A. J., Namorado, S., ... & INSEF Research Group. (2018). Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes in Portugal: results from the first National Health examination Survey (INSEF 2015). *Diabetes research and clinical practice*, 140, 271-278.
- Bazelle, J., & Watson, P. (2020). Is It Being Overdiagnosed? Feline Pancreatitis. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 50(5), 1107-1121.

- Behrend, E., Holford, A., Lathan, P., Rucinsky, R., & Schulman, R. (2018). 2018 AAHA diabetes management guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 54(1), 1-21.
- Benedict, S. L., Mahony, O. M., McKee, T. S., & Bergman, P. J. (2022). Evaluation of bexagliflozin in cats with poorly regulated diabetes mellitus. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 86(1), 52-58.
- Bertoldo, J., Honda, C., Amorim, D., Almeida, F., Prado, A., Peregrino, L., ... & Ferreira, L. G. (2019). Fisiopatologia Do Diabetes Mellitus E Obesidade Em Felinos. *Revista Agroveterinária do Sul de Minas-ISSN: 2674-9661*, 1(1), 91-104.
- Bharateesh, J. V., Ahmed, M., & Kokila, G. (2012). Diabetes and oral health: A case-control study. *International journal of preventive medicine*, 3(11), 806.
- Blair, M. (2016). Diabetes mellitus review. *Urologic nursing*, 36(1).
- Blonde, L., Bailey, T., Sullivan, S. D., & Freemantle, N. (2021). Insulin glargine 300 units/mL for the treatment of individuals with type 2 diabetes in the real world: A review of the DELIVER programme. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 23(8), 1713-1721.
- Bloom, C. A., & Rand, J. S. (2013). Diabetes and the kidney in human and veterinary medicine. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 43(2), 351-365.
- Bloom, C. A., & Rand, J. S. (2014). Feline diabetes mellitus: clinical use of long-acting glargine and detemir. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(3), 205-215.
- Briens, J. M., Subramaniam, M., Kilgour, A., Loewen, M. E., Desai, K. M., Adolphe, J. L., ... & Weber, L. P. (2021). Glycemic, insulinemic and methylglyoxal postprandial responses to starches alone or in whole diets in dogs versus cats: Relating the concept of glycemic index to metabolic responses and gene expression. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 257, 110973.
- Brissova, M., Fowler, M. J., Nicholson, W. E., Chu, A., Hirshberg, B., Harlan, D. M., & Powers, A. C. (2005). Assessment of Human Pancreatic Islet Architecture and Composition by Laser Scanning Confocal Microscopy. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 53(9), 1087–1097. <http://doi.org/10.1369/jhc.5C6684.2005>

- Cabrera, O., Berman, D. M., Kenyon, N. S., Ricordi, C., Berggren, P.-O., & Caicedo, A. (2006). The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(7), 2334–2339. <http://doi.org/10.1073/pnas.0510790103>
- Callegari, C., Mercuriali, E., Hafner, M., Coppola, L. M., Guazzetti, S., Lutz, T. A., ... & Zini, E. (2013). Survival time and prognostic factors in cats with newly diagnosed diabetes mellitus: 114 cases (2000–2009). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243(1), 91-95.
- Caney, S. M. (2013a). Management of cats on Lente insulin: tips and traps. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 43(2), 267-282.
- Caney, S. M. (2013b). Pancreatitis and diabetes in cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 43(2), 303-317.
- Cefalo, C. M. A., Cinti, F., Moffa, S., Impronta, F., Sorice, G. P., Mezza, T., ... & Giaccari, A. (2019). Sotagliflozin, the first dual SGLT inhibitor: current outlook and perspectives. *Cardiovascular diabetology*, 18(1), 1-14.
- Chaudhury, A., Duvoor, C., Reddy Dendi, V. S., Kraleti, S., Chada, A., Ravilla, R., ... & Mirza, W. (2017). Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. *Frontiers in endocrinology*, 8, 6.
- Chiang, C. F., Villaverde, C., Chang, W. C., Fascetti, A. J., & Larsen, J. A. (2022). Prevalence, risk factors, and disease associations of overweight and obesity in cats that visited the Veterinary Medical Teaching Hospital at the University of California, Davis from January 2006 to December 2015. *Topics in companion animal medicine*, 47, 100620.
- Clark, M., & Hoenig, M. (2021). Feline comorbidities: Pathophysiology and management of the obese diabetic cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(7), 639-648.
- Cook, A. K. (2012). Monitoring methods for dogs and cats with diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 6(3), 491-495.
- Cook, A. K., & Evans, J. B. (2021). Feline comorbidities: recognition, diagnosis and management of the cushingoid diabetic. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(1), 4-16.

- Davison, L. J. (2015). Diabetes mellitus and pancreatitis—cause or effect?. *Journal of Small Animal Practice*, 56(1), 50-59.
- DeFronzo, R. A., Hompesch, M., Kasichayanula, S., Liu, X., Hong, Y., Pfister, M., ... & Griffen, S. C. (2013). Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 36(10), 3169-3176.
- Del Baldo, F., Fracassi, F., Pires, J., Tardo, A. M., Malerba, E., Manassero, E., & Gilor, C. (2021). Accuracy of a flash glucose monitoring system in cats and determination of the time lag between blood glucose and interstitial glucose concentrations. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(3), 1279-1287.
- Delicano, R. A., Hammar, U., Egenvall, A., Westgarth, C., Mubanga, M., Byberg, L., ... & Kennedy, B. (2020). The shared risk of diabetes between dog and cat owners and their pets: register based cohort study. *bmj*, 371.
- DiFazio, J., & Fletcher, D. J. (2016). Retrospective comparison of early-versus late-insulin therapy regarding effect on time to resolution of diabetic ketosis and ketoacidosis in dogs and cats: 60 cases (2003–2013). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 26(1), 108-115.
- Edgerton, D. S., Moore, M. C., Gregory, J. M., Kraft, G., & Cherrington, A. D. (2021). Importance of the route of insulin delivery to its control of glucose metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 320(5), E891-E897.
- Feldman, E. L., Callaghan, B. C., Pop-Busui, R., Zochodne, D. W., Wright, D. E., Bennett, D. L., ... & Viswanathan, V. (2019). Diabetic neuropathy. *Nature reviews Disease primers*, 5(1), 1-18.
- Fenn, J., Kenny, P. J., Scudder, C. J., Hazuchova, K., Gostelow, R., Fowkes, R. C., ... & Niessen, S. J. (2021). Efficacy of hypophysectomy for the treatment of hypersomatotropism-induced diabetes mellitus in 68 cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 35(2), 823-833.
- Flaherty, D. & Blackwood, L. (2016). Chapter 9: Blood gas analysis and acid–base disorders. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology*, 3th ed.; Villiers, E. & Ristic, J., eds., 165-182.
- Fleeman, L., & Gostelow, R. (2020). Updates in Feline Diabetes Mellitus and Hypersomatotropism. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 50(5), 1085-1105.

- Flier, J. S., & Kahn, C. R. (2021). Insulin: A pacesetter for the shape of modern biomedical science and the Nobel Prize. *Molecular Metabolism*, 52, 101194.
- Forcada, Y., Bournsnel, M., Catchpole, B., & Church, D. B. (2021). A genome-wide association study identifies novel candidate genes for susceptibility to diabetes mellitus in non-obese cats. *Plos one*, 16(12), e0259939.
- Forcada, Y., Holder, A., Church, D. B., & Catchpole, B. (2014). A polymorphism in the melanocortin 4 receptor gene (MC4R: c. 92C> T) is associated with diabetes mellitus in overweight domestic shorthaired cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(2), 458-464.
- Ford, S. L., & Lynch, H. (2013). Practical use of home blood glucose monitoring in feline diabetics. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 43(2), 283-301.
- French, E. K., Donihi, A. C., & Korytkowski, M. T. (2019). Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *Bmj*, 365.
- Fu, Z., R Gilbert, E., & Liu, D. (2013). Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Current diabetes reviews*, 9(1), 25-53.
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B.,... & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6275.
- Gilor, C., & Fleeman, L. M. (2022). One hundred years of insulin: Is it time for smart?. *Journal of Small Animal Practice*.
- Gilor, C., Hulsebosch, S. E., Pires, J., Bannasch, M. J., Lancaster, T., Delpero, A., ... & Zion, T. (2021). An ultra-long-acting recombinant insulin for the treatment of diabetes mellitus in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(5), 2123-2130.
- Gilor, C., Niessen, S. J. M., Furrow, E., & DiBartola, S. P. (2016). What's in a name? Classification of diabetes mellitus in veterinary medicine and why it matters. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(4), 927-940.
- Gil-Rivera, M., Medina-Gali, R. M., Martínez-Pinna, J., & Soriano, S. (2021). Physiology of pancreatic  $\beta$ -cells: Ion channels and molecular mechanisms implicated in stimulus-secretion coupling. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 359, 287-323.

- Gloyn, A. L., & Drucker, D. J. (2018). Precision medicine in the management of type 2 diabetes. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 6(11), 891-900.
- Gostelow, R. (2017). Feline diabetes mellitus: individualised treatment. *Veterinary Times*, 47(19), 18-21.
- Gostelow, R., Forcada, Y., Graves, T., Church, D., & Niessen, S. (2014). Systematic review of feline diabetic remission: separating fact from opinion. *The Veterinary Journal*, 202(2), 208-221.
- Gostelow, R., Hazuchova, K., Scudder, C., Forcada, Y., Church, D., & Niessen, S. J. (2018). Prospective evaluation of a protocol for transitioning porcine lente insulin-treated diabetic cats to human recombinant protamine zinc insulin. *Journal of feline medicine and surgery*, 20(2), 114-121.
- Gottlieb, S., & Rand, J. S. (2013). Remission in cats: including predictors and risk factors. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 43(2), 245-249.
- Gottlieb, S., & Rand, J. S. (2018). Managing feline diabetes: current perspectives. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 9, 33.
- Gottlieb, S., Rand, J. S., Marshall, R., & Morton, J. (2015). Glycemic status and predictors of relapse for diabetic cats in remission. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(1), 184-192.
- Greco, D. S. (2018). Diabetes mellitus in animals: diagnosis and treatment of diabetes mellitus in dogs and cats. In *Nutritional and Therapeutic Interventions for Diabetes and Metabolic Syndrome* (pp. 507-517). Academic Press.
- Gunn-Moore, D., & Reed, N. (2012). Investigation of unstable feline diabetes mellitus. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* (pp. 243-250). BSAVA Library.
- Hatting, M., Tavares, C. D., Sharabi, K., Rines, A. K., & Puigserver, P. (2018). Insulin regulation of gluconeogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1411(1), 21-35.
- Henson, M. S., & O'Brien, T. D. (2006). Feline models of type 2 diabetes mellitus. *ILAR journal*, 47(3), 234-242.
- Hirsch, I. B., Juneja, R., Beals, J. M., Antalis, C. J., & Wright Jr, E. E. (2020). The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. *Endocrine reviews*, 41(5), 733-755.

- Hoelmkjaer, K. M., & Bjornvad, C. R. (2014). Management of obesity in cats. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 5, 97.
- Hoenig, M. (2012). The cat as a model for human obesity and diabetes. *Journal of diabetes science and technology*, 6(3), 525-533.
- Hoenig, M. (2014). Carbohydrate metabolism and pathogenesis of diabetes mellitus in dogs and cats. *Progress in molecular biology and translational science*, 121, 377-412.
- Hoenig, M., Thomaseth, K., Waldron, M., & Ferguson, D. C. (2007). Insulin sensitivity, fat distribution, and adipocytokine response to different diets in lean and obese cats before and after weight loss. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 292(1), R227-R234.
- Hoffman, W., & Donovan, K. (2013). Traumatic digital amputations of the foot inflicted by pet cat upon individual with diabetic peripheral neuropathy. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 103(5), 441-444.
- IRIS- International Renal Interest Society (2019). IRIS Staging of CKD. Acedido em 3 de maio de 2022 em: [http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS\\_Staging\\_of\\_CKD\\_modified\\_2019.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019.pdf)
- Jotha-Mattos, L., Vieira, A. B., da SM Castelo, M., Queiroz, A. D. M., de Souza, H. J. M., de Alencar, N. X., & Lima, L. M. T. R. (2021). Amyloidogenesis of feline amylin and plasma levels in cats with diabetes mellitus or pancreatitis. *Domestic Animal Endocrinology*, 74, 106532.
- Katherman, A. E. (2018, 9 de dezembro). Diabetic Neuropathy (Feline). *VINcyclopedia of Diseases*. Acedido em 4 de abril de 2022 em: <https://www.vin.com/members/cms/project/defaultadv1.aspx?pId=607&catId=143199&id=8714354&ind=1211&objTypeID=1008>
- Omnipod (2022). Research & Insights. Acedido em 20 de março de 2022 em: <https://www.continuuminnovation.com/en/what-we-do/case-studies/insulet-omnipod-insulin-management-system>
- Kattner, N., Carlsson, P. O., & Scott III, W. E. (2021). Challenges and strategies in tissue engineering for improved  $\beta$ -cell replacement therapies through an understanding of normal pancreatic anatomy and physiology. *Journal of Immunology and Regenerative Medicine*, 13, 100046.

- Khan, M. A. B., Hashim, M. J., King, J. K., Govender, R. D., Mustafa, H., & Al Kaabi, J. (2020). Epidemiology of type 2 diabetes–global burden of disease and forecasted trends. *Journal of epidemiology and global health*, 10(1), 107.
- Krämer, A. L., Riederer, A., Fracassi, F., Boretti, F. S., Sieber-Ruckstuhl, N. S., Lutz, T. A., ... & Reusch, C. E. (2020). Glycemic variability in newly diagnosed diabetic cats treated with the glucagon-like peptide-1 analogue exenatide extended release. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(6), 2287-2295.
- Lascar, N., Brown, J., Pattison, H., Barnett, A. H., Bailey, C. J., & Bellary, S. (2018). Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 6(1), 69-80.
- Lederer, R., Rand, J. S., Jonsson, N. N., Hughes, I. P., & Morton, J. M. (2009). Frequency of feline diabetes mellitus and breed predisposition in domestic cats in Australia. *The Veterinary Journal*, 179(2), 254-258.
- Lee, D. B., Verstraete, F. J., & Arzi, B. (2020). An update on feline chronic gingivostomatitis. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 50(5), 973-982.
- Lewitt, M. S. (2019). Feline obesity and diabetes: a One Health perspective. *CAB Reviews*, 14(017), 1-10.
- Linari, G., Fleeman, L., Gilor, C., Giacomelli, L., & Fracassi, F. (2021). Insulin glargine 300 U/ml for the treatment of feline diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1098612X211013018.
- Little, C. J. L., & Gettinby, G. (2008). Heart failure is common in diabetic cats: findings from a retrospective case-controlled study in first-opinion practice. *Journal of Small Animal Practice*, 49(1), 17-25.
- Malerba, E., Fracassi, F., Del Baldo, F., Golinelli, S., Ceccherini, M., & Barbarossa, A. (2021). The accuracy and precision of insulin administration using human and veterinary pen-injectors and syringes for administration of insulin. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(3), 1255-1264.
- Malerba, E., Mazzarino, M., Del Baldo, F., Corradini, S., Carotenuto, G., Giunti, M., & Fracassi, F. (2019). Use of lispro insulin for treatment of diabetic ketoacidosis in cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 21(2), 115-123.

- Markham, A., & Keam, S. J. (2019). Sotagliflozin: first global approval. *Drugs*, 79(9), 1023-1029.
- McCann, T. M., Simpson, K. E., Shaw, D. J., Butt, J. A., & Gunn-Moore, D. A. (2007). Feline diabetes mellitus in the UK: the prevalence within an insured cat population and a questionnaire-based putative risk factor analysis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9(4), 289-299.
- McLeland, S. M., Cianciolo, R. E., Duncan, C. G., & Quimby, J. M. (2015). A comparison of biochemical and histopathologic staging in cats with chronic kidney disease. *Veterinary pathology*, 52(3), 524-534.
- Mejías, Y. G. (2021). Insulin choice in feline diabetes mellitus. *Veterinary Evidence*, 6(3).
- Minkus, G., Reusch, C., Hörauf, A., Breuer, W., Darbes, J., Kraft, W., & Hermanns, W. (1994). Evaluation of renal biopsies in cats and dogs—histopathology in comparison with clinical data. *Journal of Small Animal Practice*, 35(9), 465-472.
- Monami, M., Nardini, C., & Mannucci, E. (2014). Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 16(5), 457-466.
- Monteiro, B. P., & Steagall, P. V. (2019). Chronic pain in cats: Recent advances in clinical assessment. *Journal of feline medicine and surgery*, 21(7), 601-614.
- Moon, M. K., Hur, K. Y., Ko, S. H., Park, S. O., Lee, B. W., Kim, J. H., ... & Kim, N. H. (2017). Combination therapy of oral hypoglycemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & metabolism journal*, 41(5), 357-366.
- Mooney, C. T. (2020, abril). PU/PD. In *BSAVA Congress Proceedings 2020* (pp. 92-92). BSAVA Library.
- Nakayama, H., Uchida, K., Ono, K., & Goto, N. (1990). Pathological observation of six cases of feline diabetes mellitus. *Japanese Journal of Veterinary Science*, 52(4), 819-822.
- Nelson, R. W., & Reusch, C. E. (2014). Animal models of disease: classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *Journal of Endocrinology*, 222(3), T1-T9.

- Nerhagen, S., Moberg, H. L., Boge, G. S., & Glanemann, B. (2021). Prednisolone-induced diabetes mellitus in the cat: a historical cohort. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(2), 175-180.
- Nishii, N., Takashima, S., Iguchi, A., Murahata, Y., Matsuu, A., Hikasa, Y., & Kitagawa, H. (2014). Effects of sitagliptin on plasma incretin concentrations after glucose administration through an esophagostomy tube or feeding in healthy cats. *Domestic animal endocrinology*, 49, 14-19.
- Oda, H., Mori, A., & Sako, T. (2020). The effect of Insulin Degludec on glycemic control in diabetic cats over a 12-month period. *Journal of Veterinary Medical Science*, 82(6), 695-698.
- Öhlund, M., Egenvall, A., Fall, T., Hansson-Hamlin, H., Röcklinsberg, H., & Holst, B. S. (2017). Environmental risk factors for diabetes mellitus in cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 31(1), 29-35.
- Öhlund, M., Fall, T., Ström Holst, B., Hansson-Hamlin, H., Bonnett, B., & Egenvall, A. (2015). Incidence of diabetes mellitus in insured Swedish cats in relation to age, breed and sex. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(5), 1342-1347.
- Öhlund, M., Müllner, E., Moazzami, A., Hermansson, U., Pettersson, A., Anderson, F., ... & Holst, B. S. (2021). Differences in metabolic profiles between the Burmese, the Maine coon and the Birman cat—Three breeds with varying risk for diabetes mellitus. *Plos one*, 16(4), e0249322.
- Öhlund, M., Palmgren, M., & Holst, B. S. (2018). Overweight in adult cats: a cross-sectional study. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 60(1), 1-10.
- Olson, A. L. (2012). Regulation of GLUT4 and insulin-dependent glucose flux. *International Scholarly Research Notices*, 2012.
- O'Neill, D. G., Gostelow, R., Orme, C., Church, D. B., Niessen, S. J. M., Verheyen, K., & Brodbelt, D. C. (2016). Epidemiology of diabetes mellitus among 193,435 cats attending primary-care veterinary practices in England. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(4), 964-972.
- Osto, M., Zini, E., Reusch, C. E., & Lutz, T. A. (2013). Diabetes from humans to cats. *General and comparative endocrinology*, 182, 48-53.

- Palm, C. A., & Feldman, E. C. (2013). Oral hypoglycemics in cats with diabetes mellitus. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 43(2), 407-415.
- Park, S. Y., Gautier, J. F., & Chon, S. (2021). Assessment of insulin secretion and insulin resistance in human. *Diabetes & Metabolism Journal*, 45(5), 641-654.
- Pereira, N. J., Matos, J. N., Toaldo, M. B., Bartoszek, U., Summerfield, N., Riederer, A., ... & Glaus, T. M. (2017). Cats with diabetes mellitus have diastolic dysfunction in the absence of structural heart disease. *The Veterinary Journal*, 225, 50-55.
- Pérez-López, L., Boronat, M., Melián, C., Saavedra, P., Brito-Casillas, Y., & Wägner, A. M. (2019). Assessment of the association between diabetes mellitus and chronic kidney disease in adult cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(5), 1921-1925.
- Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G., ... & Schleicher, E. (2019). Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 127(S 01), S1-S7.
- Pipe-Martin, H. N., Fletcher, J. M., Gilor, C., & Mitchell, M. A. (2018). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of insulin aspart assessed by use of the isoglycemic clamp method in healthy cats. *Domestic animal endocrinology*, 62, 60-66.
- Pippitt, K., Li, M., & Gurgle, H. E. (2016). Diabetes mellitus: screening and diagnosis. *American family physician*, 93(2), 103-109.
- Rachdaoui, N. (2020). Insulin: the friend and the foe in the development of type 2 diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(5), 1770.
- Ramachandran, A. (2014). Know the signs and symptoms of diabetes. *The Indian journal of medical research*, 140(5), 579.
- Rand, J. (2012). Chapter 13: Feline diabetes mellitus. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*, 4th ed.; Mooney, C. T. & Peterson, M. E., eds., 133-147.
- Rand, J. S. (2013a). Pathogenesis of feline diabetes. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 43(2), 221-231.
- Rand, J. S. (2013b). Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 43(2), 367-379.

- Rand, J. S. (2020). Diabetes Mellitus in Dogs and Cats. *Clinical Small Animal Internal Medicine*, 93-102.
- Raposo, J. F. (2020). Diabetes: factos e números 2016, 2017 e 2018. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 15(1), 19-27.
- Rehman, H. U., Kakar, N., Kakar, A. & Khan, S. (2020) Classification, Etiology, Similarities and Management of Diabetes Mellitus in Canine and Felina with Respect to Humans.3.
- Reusch, C. E. (2015). Chapter 7: Feline diabetes mellitus. In *Canine and Feline Endocrinology*, 4th ed.; Feldman, E.C., Nelson, R.W., Reusch, C.E., Scott-Moncrieff, J.C.R., Behrend, E.N., eds., 258-314.
- Reusch, C. E., & Padruitt, I. (2013). New incretin hormonal therapies in humans relevant to diabetic cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 43(2), 417-433.
- Reusch, C. E., Robben, J. H. & Kooistra, H. S. (2010). Endocrine Pancreas. In *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats*, 2th ed.; Rijnberk, Ad & Kooistra, H.S., eds., 155-185.
- Rorsman, P., & Huising, M. O. (2018). The somatostatin-secreting pancreatic  $\delta$ -cell in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(7), 404-414.
- Rudloff, E. (2017). Diabetic ketoacidosis in the cat: Recognition and essential treatment. *Journal of feline medicine and surgery*, 19(11), 1167-1174.
- Sakata, N., Yoshimatsu, G., & Kodama, S. (2019). Development and characteristics of pancreatic epsilon cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(8), 1867.
- Samaha, G., Beatty, J., Wade, C. M., & Haase, B. (2019). The Burmese cat as a genetic model of type 2 diabetes in humans. *Animal genetics*, 50(4), 319-325.
- Samaha, G., Wade, C. M., Beatty, J., Lyons, L. A., Fleeman, L. M., & Haase, B. (2020). Mapping the genetic basis of diabetes mellitus in the Australian Burmese cat (*Felis catus*). *Scientific reports*, 10(1), 1-12.
- Schermerhorn, T. (2013). Normal glucose metabolism in carnivores overlaps with diabetes pathology in non-carnivores. *Frontiers in endocrinology*, 4, 188.
- Scuderi, M. A., Petito, M. R., Unniappan, S., Waldner, C., Mehain, S., McMillian, C. J., & Snead, E. C. (2018). Safety and efficacy assessment of a GLP-1 mimetic: insulin glargine

combination for treatment of feline diabetes mellitus. *Domestic animal endocrinology*, 65, 80-89.

Skelly, B. (2016). Chapter 8: Electrolyte imbalances. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology*, 3th ed.; Villiers, E. & Ristic, J., eds., 142-164.

Sparkes, A. H., Cannon, M., Church, D., Fleeman, L., Harvey, A., Hoenig, M., ... & Rosenberg, D. (2015). ISFM consensus guidelines on the practical management of diabetes mellitus in cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 17(3), 235-250.

Steiner, D. J., Kim, A., Miller, K., & Hara, M. (2010). Pancreatic islet plasticity: interspecies comparison of islet architecture and composition. *Islets*, 2(3), 135-145.

Thorens, B. (2015). GLUT2, glucose sensing and glucose homeostasis. *Diabetologia*, 58(2), 221-232.

Tokarz, V. L., MacDonald, P. E., & Klip, A. (2018). The cell biology of systemic insulin function. *The Journal of cell biology*, 217(7), 2273-2289.

Trivedi, S., Lal, N., Mahdi, A. A., Mittal, M., Singh, B., & Pandey, S. (2014). Evaluation of antioxidant enzymes activity and malondialdehyde levels in patients with chronic periodontitis and diabetes mellitus. *Journal of periodontology*, 85(5), 713-720.

Tschuor, F., Zini, E., Schellenberg, S., Wenger, M., Kaufmann, K., Furrer, D., ... & Reusch, C. E. (2011). Remission of diabetes mellitus in cats cannot be predicted by the arginine stimulation test. *Journal of veterinary internal medicine*, 25(1), 83-89.

Vale, S., Martins, A. F., Cruz, D., & Freitas, G. (2019). Programa Nacional Para a Diabetes 2019. Desafios e Estratégias. Direção-Geral da Saúde, editor.

Viebrock, K. A., & Dennis, J. (2018). Hypoglycemic episodes in cats with diabetes mellitus: 30 cases (2013–2015). *Journal of feline medicine and surgery*, 20(6), 563-570.

Villiers, E. (2016). Chapter 4: Disorders of erythrocytes. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology*, 3th ed.; Villiers, E. & Ristic, J., eds., 49-66.

Wakiya, T., Ishido, K., Yoshizawa, T., Kanda, T., & Hakamada, K. (2021). Roles of the nervous system in pancreatic cancer. *Annals of Gastroenterological Surgery*, 5(5), 623-633.

- WHO - World Health Organization. (2019). Classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2019. Acedido em 9 de Fevereiro de 2022 em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1233344/retrieve>
- Yu, Q., Shuai, H., Ahooghalandari, P., Gylfe, E., & Tengholm, A. (2019). Glucose controls glucagon secretion by directly modulating cAMP in alpha cells. *Diabetologia*, 62(7), 1212-1224.
- Yuan, Q., Pan, A., Fu, Y., & Dai, Y. (2021). Anatomy and physiology of the pancreas. In *Integrative Pancreatic Intervention Therapy* (pp. 3-21). Elsevier.
- Zapata, R. C., Meachem, M. D., Cardoso, N. C., Mehain, S. O., McMillan, C. J., Snead, E. R., & Chelikani, P. K. (2017). Differential circulating concentrations of adipokines, glucagon and adropin in a clinical population of lean, overweight and diabetic cats. *BMC veterinary research*, 13(1), 1-9.
- Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature reviews endocrinology*, 14(2), 88-98.
- Zini, E., Lunardi, F., Zanetti, R., Heller, R. S., Coppola, L. M., Ferro, S., ... & Cavicchioli, L. (2016). Endocrine pancreas in cats with diabetes mellitus. *Veterinary pathology*, 53(1), 136-144.
- Zoran, D. L., & Buffington, C. T. (2011). Effects of nutrition choices and lifestyle changes on the well-being of cats, a carnivore that has moved indoors. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 239(5), 596-606.

## Anexo I



**Figura 8-** Ilustração da escala de condição corporal do gato da WSAVA.

Adaptado do site oficial da WSAVA. Acedido a 27 de julho de 2022, em <https://wsava.org/wp-content/uploads/2020/08/Body-Condition-Score-cat-updated-August-2020.pdf>

## Apêndice I

**Quadro 2-** Classificação de diabetes mellitus, em medicina humana, proposta em 2019 por OMS.

|                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Diabetes Tipo 1</b>                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mais frequente na infância do que nos adultos.</li> <li>- Características clínicas: maioria com índice de massa corporal (IMC) baixo ou normal; uso de insulina 12 meses após o diagnóstico; risco aumentado de cetoacidose diabética; pode ser autoimune (maioria) ou não autoimune.</li> <li>- A taxa de destruição de células <math>\beta</math> é rápida ou lenta. Particularmente os adultos, podem manter uma função residual das células <math>\beta</math> suficiente para prevenir a cetoacidose durante muitos anos.</li> </ul> |
| <b>Diabetes Tipo 2</b>                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mais comum nos adultos do que nas crianças e jovens, com maior probabilidade em obesos, de estilos de vida pouco saudáveis e com diabetes gestacional prévia. Forte associação com predisposição familiar e grupos étnicos.</li> <li>- Características clínicas: maioria com IMC elevado; uso de insulina raramente necessário para sobrevivência; cetoacidose pouco frequente.</li> <li>- Etiologia específica ainda não é clara, mas está associada à deficiência relativa de insulina e resistência à ação da insulina.</li> </ul>     |
| <b>Formas Híbridas de Diabetes</b>                         | diabetes imunomediada de evolução lenta do adulto                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                            | Diabetes tipo 2 com propensão a cetose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Outros Tipos Específicos</b>                            | Diabetes Monogénica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                            | - Defeitos monogénicos da função da célula $\beta$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                            | - Defeitos monogénicos na ação da insulina                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                            | Doenças do pâncreas exócrino                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                            | Distúrbios endócrinas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                            | Induzida por fármacos ou químicos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                            | Infeções                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                            | Formas incomuns de diabetes imunomediada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                            | Outras síndromes genéticas às vezes associadas à diabetes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Diabetes sem classificação</b>                          | Categoria usada temporariamente quando não há uma categoria diagnóstica clara                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Hiperglicemia detetada pela 1ª vez durante gestação</b> | Diabetes mellitus na gravidez                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                            | Diabetes mellitus gestacional                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

Quadro adaptado de Adler et al., (2021)

Apêndice II

Quadro 3- Duração do efeito e pico de atividade (nadir) de alguns tipos de insulina em gatos e pessoas.

| Tipos de Insulina       | Humanos                                                            |                                                                             | Gatos                                                     |                                  |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                         | Exemplos                                                           | Farmacocinética                                                             | Exemplos                                                  | Farmacocinética                  |
| Ação rápida e curta     | Lispro (Humalog®)<br>Aspart (NovoLog®)                             | Nadir: 30min-3h<br>Duração: 3-5h                                            | Lispro (Humalog®)<br>Aspart (NovoLog®)                    | Nadir: 45min<br>Duração: 2h40-3h |
| Ação intermédia         | Insulina protamina neutra injeção Solúvel- NPH (Novolin® N)        | Nadir: 6-8h<br>Duração: 12-18h                                              | NPH (Novolin® N)<br>Insulina suína (Caninsulin®)          | Nadir: 2-8h<br>Duração: 8-14h    |
| Ação longa              | Insulina protamina-zinco (ProZinc®)<br>Glargine (Lantus®)          | Nadir: s/ pico<br>Duração: 24-26h                                           | Insulina protamina-zinco (ProZinc®)<br>Glargine (Lantus®) | Nadir:12-14h<br>Duração: 12-24h  |
| Combinação de insulinas | NPH/ Regular (70/30)<br><br>Lispro® protamine (Humalog® Mix 50/50) | 70% NPH e 30% insulina regular<br><br>50/50 mix de ação rápida e intermedia | Sem utilidade terapêutica                                 |                                  |
| Insulina inalada        | Insulin human (Afrezza®)                                           | Nadir: 12-15min<br>Duração: 3h                                              | Insulin human (Afrezza®)<br>Não disponível em veterinária | Desconhecida                     |

Retirado de Gilor & Fleeman (2022) e Chaudhury et al. (2017)

