

MAFALDA CASTRO DO SACRAMENTO RIBEIRO

DIABETES MELLITUS FELINA:

Revisão de literatura e descrição de 3 casos clínicos

Orientador: Prof. Doutor Lénio Ribeiro

Universidade Lusófona – Centro Universitário de Lisboa

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2023

MAFALDA CASTRO DO SACRAMENTO RIBEIRO

DIABETES MELLITUS FELINA:

Revisão de literatura e descrição de 3 casos clínicos

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 – Centro Universitário de Lisboa, no dia 28 de Julho de 2023, perante o júri, com o Despacho de nomeação N° 311/2023, de 6 de Julho de 2023, com a seguinte composição:

Presidente: Professora Doutora Margarida Alves, por delegação da Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Professora Doutora Tânia Raquel Santos

Orientador: Professor Doutor Lénio Ribeiro

Universidade Lusófona – Centro Universitário de Lisboa

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2023

Agradecimentos

À Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona e a todo o corpo docente, por toda a transmissão de conhecimento ao longo destes seis anos.

Ao Professor Lénio, pela ajuda, por se mostrar disponível e por ter aceitado a orientação da minha dissertação de mestrado.

Queria agradecer a toda a minha família e em especial aos melhores pais do mundo, Rui e Patrícia, por todo o carinho, paciência e apoio durante todo este percurso. Sem vocês nada disto teria sido possível.

Ao meu irmão, por todo o apoio, por me chatear todos os dias para estudar e finalizar a tese e pelas viagens constantes à estação de comboios.

Aos meus avós, por todo o carinho e apoio durante o percurso académico. À minha avó Zira pelas velinhas acesas por cada exame realizado.

Agradeço aos Médicos Veterinários e restante equipa do Centro Veterinário de Sintra, por todo o apoio e disponibilidade na transmissão de conhecimentos durante e após a finalização do estágio.

À Pat, a uma das minhas pessoas preferidas. Obrigada por estes anos de amizade, carinho e confiança e por seres o meu maior apoio durante o curso. Hoje e sempre.

Ao “trio maravilha”, que amizade continue para sempre.

À Maria, pela amizade, por me fazeres crescer e ser uma pessoa melhor. De norte a sul do país. Obrigada por fazeres parte da minha vida, todos os dias.

À Sofia e à Cuca, as minhas amigas mais antigas. Obrigada pela amizade de sempre, pela ajuda e pelo apoio.

Aos “Trêbados”, em que cada um à sua maneira me ajudou a crescer e me acompanhou durante este percurso. Obrigada por todos os momentos. “O curso não se faz sozinho”.

À Concha, pela amizade e pelas noites de zoom, a estudar e a esclarecer dúvidas antes dos exames.

À minha filha de pêlo Sky, por todo o amor incondicional e por ser a minha maior motivação para seguir este son

Resumo

A presente dissertação, realizou-se no âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade Lusófona e teve como objetivo o desenvolvimento do tema Diabetes Mellitus Felina. Inclui uma revisão bibliográfica sobre o tema e apresentação e discussão de 3 casos clínicos que foram acompanhados durante o estágio curricular realizado no Centro Veterinário de Sintra.

A Diabetes mellitus é uma das doenças endócrinas mais comuns em gatos. Na maioria dos casos ocorre devido à insulinoresistência e disfunção das células β , semelhante à diabetes mellitus tipo 2 em humanos. O diagnóstico é realizado pela mensuração da frutosemina, pela presença de hiperglicemia e glicosúria, juntamente com sinais clínicos compatíveis com a doença. É importante excluir outras possíveis causas que possam levar à hiperglicemia.

O tratamento nos três casos apresentados foi baseado na administração de insulina protamina-zinco (ProZinc®) juntamente com a modificação da dieta. O principal desafio nos casos apresentados, foi a cooperação dos proprietários em seguir o plano de tratamento recomendado. Para que haja um manejo bem-sucedido é importante que a presença de sinais clínicos seja mínima ou inexistente e que haja uma resposta favorável ao tratamento.

Palavra-passe: diabetes mellitus, gato, insulino terapia, remissão

Abstract

The present dissertation was carried in order to complete an Integrated master's degree in Veterinary Medicine at the Lusófona University and aimed to develop the theme Feline Diabetes Mellitus. It includes a bibliographic review on the subject and presentation and discussion of 3 clinical cases that were observed by the author during the internship period at the Veterinary Center of Sintra.

Diabetes mellitus is one of the most common endocrine diseases in cats. In most cases it occurs due to insulin resistance and β -cell dysfunction, similar to type 2 diabetes mellitus in humans. The diagnosis is made by measuring fructosamine, by the presence of hyperglycemia and glycosuria, along with clinical signs compatible with the disease. It is important to exclude other possible causes that could lead to hyperglycemia.

The treatment in the three cases presented was based on the administration of protamine-zinc insulin (ProZinc®) along with diet modification. The main challenge in the presented cases was the owners' cooperation in following the recommended treatment plan. For a successful management, it is important that the presence of clinical signs is minimal or non-existent and that there is a favorable response to treatment.

Keywords: diabetes mellitus, cat, insulin therapy, remission

Abreviaturas e siglas

ALIVE – *Agreeing Language in Veterinary Endocrinology*

ATP – Adenosina trifosfato

BID – duas vezes ao dia, do latim bis in die

Bpm – Batimentos por minuto

CAD – Cetoacidose Diabética

CC – Condição corporal

CGMs – Sistemas de monitorização contínuo de glucose

CGS – Curva de glucose sérica

CO₂ – Dióxido de carbono

CRI – Taxa de infusão continua

CVS – Centro Veterinário de Sintra

DGGR – 1,2-odilauril-rac-glicero-3-ácido glutárico-(6-metilresorufina)-éster

DM – Diabetes mellitus

DMF – Diabetes mellitus felina

DMT1 – Diabetes Mellitus do Tipo 1

DMT2 – Diabetes Mellitus do Tipo 2

DRC – Doença Renal Crónica

FC – Frequência cardíaca

FDA – Food and Drug Administration

fPLI – Imunoreatividade à lipase pancreática felina

GI – Glucose intersticial

GLP-1 – Péptido 1-Tipo Glucagon

GLUT2 – Transportador de Glucose 2

GLUT4 – Transportador de Glucose 4

GS – Glucose sérica

GU – Glucose na urina

HAC – Hiperadrenocorticismo

IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

IM – Via de administração intramuscular

ITU – Infecção do trato urinário

IV – Via de administração intravenosa

K⁺ – Potássio

KCl – Cloreto de potássio

MCHC – Concentração de hemoglobina corpuscular média

MCH – Hemoglobina Corpuscular Média

MCV – Volume Corpuscular Médio

NPH – Protamina Neutra Hagedorn

OVH – Ovariohisterectomia

PD – Polidipsia

PO – Por via oral, do latim *Per Os*

PP – Perda de peso

PU – Poliúria

PZI – Insulina de zinco protamina

RDW – Distribuição dos eritrócitos

RER – Retículo endoplasmático rugoso

SC – Via de administração subcutânea

SHH – Síndrome Hiperosmolar Hiperglicémica

SID – Uma vez ao dia, do latim *semel in die*

TID – Três vezes ao dia, do latim *ter in die*

TRC – Tempo de Repleção Capilar

TTA – Técnica de avanço da tuberosidade tibial

T4 – Tiroxina sérica

Lista de unidades e símbolos

- – Menos

+ – Mais

> – Maior

< – Menor

% – Percentagem

UI – Unidades internacionais

\leq – Menor ou igual

\geq – Maior ou igual

g – Grama

Kg – Quilograma

mEq – Miliequivalente

mEq/L – Miliequivalente por litro

Mg – Miligrama

mg/dl – Miligrama por decilitro

mg/kg – Miligrama por quilograma

ml – Mililitro

ml/kg – Mililitro por quilograma

UI/kg – Unidade internacional por quilograma

Índice

Capítulo I – Descrição da casuística do estágio curricular	15
1. Introdução	19
Capítulo II – Revisão Bibliográfica	20
2. Fisiologia do Pâncreas	20
2.1. Pâncreas endócrino	21
2.1.1 Hormonas e a sua função glucorreguladora	21
2.1.2 Insulina	23
2.1.2.1 Estrutura	23
2.1.2.2 Síntese e secreção	23
2.1.2.3 Mecanismo de ação	25
3. Diabetes Mellitus Felina (DMF)	25
3.1 Epidemiologia	25
3.2 Etiologia/Patofisiologia	27
3.2.1 Deficiência de insulina	27
3.2.2 Insulinorresistência	28
4. Classificação da diabetes mellitus felina (DMF)	29
5. Apresentação clínica	30
6. Diagnósticos diferenciais	31
7. Diagnóstico	32
7.1 Exames complementares	32
7.1.1 Frutosamina e Hemoglobina Glicosilada	33
7.1.2 Tiroxina sérica (T4)	34
7.1.3 Lipase Pancreática Felina e DGGR-Lipase	34
7.1.4 Ecografia abdominal	35
7.1.5 Urinálise	35
7.1.6 Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1)	35
7.1.7 Insulina sérica	36
8. Tratamento	36
8.1 Tratamento agudo	37
8.1.1 Insulinoterapia	37
8.1.1.1 Tipos de insulina	37
8.1.2 Hipoglicemiantes orais	40
8.1.3 Maneio nutricional no gato diabético	41

8.2. Tratamento crónico	42
8.2.1 Exercício físico	43
9. Complicações da DM	43
9.1 Complicações agudas	43
9.1.1 Cetoacidose Diabética	43
9.1.2 Síndrome hiperosmolar hiperglicémica	45
9.2 Complicações crónicas	46
9.3 Hipoglicemia	47
10. Monitorização glicémica	48
10.1 Curvas de glucose sérica	50
10.1.1. Curvas de glucose no hospital	50
10.1.2. Curvas de glucose em casa	51
10.2 Proteínas Glicosiladas	52
10.3 Medição de glucose e cetonas na urina	53
10.4 Monitorização em casa	53
11. Prognóstico	54
Capítulo III – Material e métodos	55
Capítulo IV - Diabetes Mellitus Felina: Descrição de casos clínicos	55
Capítulo V – Discussão	75
Capítulo VI – Conclusão	83
Referências Bibliográficas	85

Índice de tabelas

Tabela 1 - Exames complementares de diagnóstico na área de imagiologia, no decorrer do estágio curricular.	16
Tabela 2 - Distribuição de casuística por área clínica.	17
Tabela 3 – Procedimentos cirúrgicos acompanhados durante o estágio.	18
Tabela 4 – Hormonas pancreáticas, adaptado de Anthony, 2013.....	22
Tabela 5 – Fatores de risco de insulinoresistência e deficiência na secreção de insulina, adaptado de Rand, 2012.	27
Tabela 6 – Diagnósticos diferenciais de DM, adaptado de Cohn L.A. & Côté E., 2020.	31
Tabela 7 - Tipos de insulina mais utilizados em gatos, adaptado de Behrend, E. et al., 2018.	38
Tabela 8 -Agentes terapêuticos não insulínicos usados para tratar DMF, adaptado de Behrend, E. et al., 2018.....	41
Tabela 9 -Resumo da monitorização de um gato diabético, adaptado de Behrend, E. et al., 2018.	49
Tabela 10 - Possíveis indicadores de remissão diabética, adaptado de Caney, 2013a.	55
Tabela 11 -Primeiro hemograma do Mega.	56
Tabela 12 - Primeira análise bioquímica do Mega.	57
Tabela 13 -Resultados dos exames de diagnóstico do Mega.	58
Tabela 14 -Hemograma do Mega, no dia 16/06/22.	61
Tabela 15 - Análises Bioquímicas do Mega, no dia 16/06/22.....	62
Tabela 16 - Hemograma do Pompom.....	64
Tabela 17 -Análises Bioquímicas do Pompom.	64
Tabela 18 - Resultados dos exames de diagnóstico do Pompom.	65
Tabela 19 - Análises Bioquímicas e Ionograma do Pompom primeiro dia de internamento.	68
Tabela 20 -Ionograma do Pompom segundo dia de internamento.	68
Tabela 21 - Ionograma do Pompom terceiro dia de internamento.	68
Tabela 22 -Valores da GS durante os três dias de internamento.	68
Tabela 23 - Hemograma do xuxu.	Erro! Marcador não definido.
Tabela 24 - Análises Bioquímicas do xuxu.....	Erro! Marcador não definido.
Tabela 25 - Resultados dos exames de diagnóstico do Xuxu.....	Erro! Marcador não definido.

Índice de gráficos

Gráfico 1 - Casuística clínica, por espécie, dos animais acompanhados durante o estágio.	16
Gráfico 2 - Distribuição de casuística de clínica cirúrgica e anestesia por área de intervenção.	18
Gráfico 3 – Primeira curva de glicémia relativa à administração de 0.3 UI/kg de Prozinc.....	59
Gráfico 4 - Curva de glicémia do Mega relativa à administração de 0.8 UI/kg de Prozinc.....	62
Gráfico 5 – Primeira curva de glicémia do Pompom relativa à administração de 0.3 UI/kg de Prozinc.	66
Gráfico 6 - Curva de glicémia do Pompom relativa à administração de 0.8 UI/kg de Prozinc.....	69
Gráfico 7 – Primeira curva de glicémia do Xuxu relativa à administração de 0.2 UI/kg de Prozinc...	73
Gráfico 8 - Curva de glicémia do Xuxu relativa à administração de 0.6 UI/kg de Prozinc.	74
Gráfico 9 - Curva de glicémia do Xuxu relativa à administração de 0.1 UI/kg de Prozinc.	74
Gráfico 10 - Curva de glicémia do Xuxu relativa à administração de 0.1 UI/kg de Prozinc.	75

Índice de figuras

Figura 1 - Anatomia do pâncreas, com os seus respetivos lobos, lobo direito (D), lobo esquerdo (E), adaptado de Rijnberk & Kooistra, 2010.....	21
Figura 2 - Sequência de aminoácidos da insulina, adaptado de Flier & Kahn, 2021.....	23
Figura 3 - O processamento da pré-pró-insulina em pró-insulina e depois em insulina e peptídeo C, adaptado de Flier & Kahn, 2021.	24
Figura 4 - Glucómetro Wellion CALLAlight®, utilizado no CVS para as mensurações das glicemias do Mega (fotografia gentilmente cedida pelo CVS).	59
Figura 5 - Glucómetro Wellion CALLAlight®, utilizado no CVS para as mensurações das glicemias do Pompom (fotografia gentilmente cedida pelo CVS).	66
Figura 6 - Glucómetro Wellion CALLAlight®, utilizado no CVS para as mensurações das glicemias do Xuxu (fotografia gentilmente cedida pelo CVS).....	73

Capítulo I – Descrição da casuística do estágio curricular

No âmbito do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade Lusófona, a autora realizou o estágio curricular no Centro Veterinário de Sintra (CVS), no concelho de Sintra, na área de pequenos animais. Estagiou 8 horas por dia, 5 dias por semana, desde o dia 27 de setembro de 2021 até ao dia 4 de março de 2022, totalizando 800 horas práticas de estágio.

A preferência pelo CVS deveu-se ao fato da autora já conhecer o trabalho e a excelente equipa de médicos veterinários num estágio extracurricular anterior. A equipa é constituída por nove médicos-veterinários e sete auxiliares. Nas mudanças de turno, foi possível assistir à passagem dos casos clínicos dos animais internados e discutir as respetivas terapêuticas administradas.

O hospital é composto por uma área ampla de sala de espera juntamente com a receção (dividido entre espaço do gato e do cão), três consultórios (um para gatos e dois para cães), uma sala de radiologia, uma zona de ecografia, internamento para cães e internamento para gatos, internamento para animais com doença infetocontagiosa, área de preparação cirúrgica, sala de cirurgia, sala para banhos e tosquias, área de farmácia, laboratório com centrifugadora analógica, máquina de hemograma, bioquímicas, microhematócrito, refratómetro portátil e microscópio, lavandaria e cozinha equipada.

Durante a realização do estágio, a autora assistiu e auxiliou em consultas com acompanhamento de um médico veterinário, onde foi possível realizar a anamnese na presença dos tutores, aprender a fazer a correta contenção dos animais, preparar e administrar vacinas, realizar exames físicos e proceder à colheita de amostras de sangue.

Na ala do internamento, a autora ficou responsável pelo preenchimento das fichas de internamento de novos animais, auxiliou na limpeza e preparação das jaulas, na realização de exames físicos, na monitorização dos animais internados, colocação de cateteres endovenosos, na colheita de amostras de sangue, como na identificação e processamento dos resultados das análises. Também auxiliou na preparação e colocação de sistemas de soro, preparação e administração de medicações, controlo de transfusões sanguíneas e preparação e administração de alimento. A autora anotava informações relevantes durante toda a fase de internamento.

Na área de imagiologia, a autora auxiliou o médico veterinário ou o auxiliar responsável na realização, contenção e posicionamento dos animais em procedimentos de radiografia, ecografia, ecocardiografia e endoscopias. Durante a realização dos procedimentos a autora foi

posta a prova dos seus conhecimentos. Na tabela 1, estão representados os exames complementares de diagnóstico na área de imagiologia, sendo os exames mais frequentes a radiografia, ecografia e eletrocardiograma.

Tabela 1 - Exames complementares de diagnóstico na área de imagiologia, no decorrer do estágio curricular.

Exame complementar de diagnóstico	Procedimento	Frequência absoluta	Frequência relativa
Radiografia	Torácico, abdominal, pélvico e de extremidade	203	36,6%
Ecografia	Ecografia abdominal e Ecocardiografia	186	33,6
Eletrocardiograma	-	97	17,5%
Punção aspirativa por agulha fina (PAAF)	Massas cutâneas e linfonodos	32	5,8%
Cistocentese	-	21	3,8%
Abdominocentese	-	6	1,1%
Toracocentese	-	5	0,9%
Endoscopias	Broncoscopia, endoscopia digestiva alta e rinoscopia	4	0,7%
Total		554	100%

Através do gráfico 1 é possível observar a frequência relativa, por espécie, dos animais observados durante o estágio curricular. Durante as consultas e urgências assistidas foi possível verificar um total de 1299 animais, sendo que, 751 (57,8%) são da espécie canina, 545 (42%) são da espécie felina e 3 (0,2%) correspondem a espécies exóticas, como coelhos e porcos da Índia.

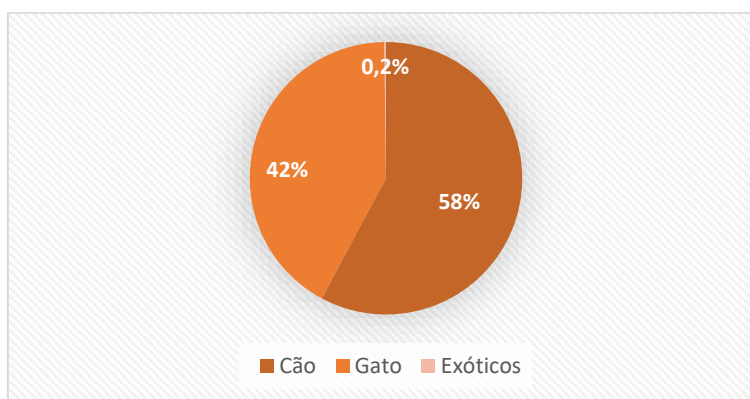


Gráfico 1 - Casuística clínica, por espécie, dos animais acompanhados durante o estágio.

Na tabela 2 é possível observar a frequência relativa e absoluta das áreas clínicas com maior incidência durante o estágio, distribuídas por ordem decrescente de frequência. Com maior incidência é a área de Patologia Médica com 639 (49,2%) dos casos, seguindo-se a área de Medicina Preventiva com 448 (34,5 %) e por último a área de Patologia Cirúrgica com 212 (16,3%) dos casos.

Tabela 2 - Distribuição de casuística por área clínica.

Área	Frequência absoluta	Frequência relativa
Patologia Médica	639	49,2%
Medicina Preventiva	448	34,5%
Patologia Cirúrgica	212	16,3%
Total	1299	100%

No gráfico 2, está representada a casuística clínica em relação a área de clínica cirúrgica, dividida em quatro áreas. A área com maior prevalência foi a cirurgia de tecidos moles, com 157 (76%) casos, sendo que os procedimentos mais comuns incluíram ovariohisterectomias (OVH), orquiectomias e exérese de massas. Na fase final do estágio a autora, com a supervisão do médico veterinário procedeu a uma orquiectomia a um felino.

Em relação a cirurgia ortodôntica, foram assistidos 27 (13%) casos, tanto de pacientes caninos como de pacientes felinos. Os procedimentos incluíram extrações dentárias e limpeza da cavidade bucal (destartarizações).

Na área das cirurgias ortopédicas, foram assistidos 17 (8%) casos, sendo que os procedimentos mais comuns incluíram, a técnica de avanço da tuberosidade tibial (TTA), para resolução da rutura do ligamento cruzado e resolução de fraturas, como correção de fratura de olecrano, fratura distal do úmero e correção de fratura intercondilar.

A técnica de endoscopia, representou cerca de 3% (6) dos casos, onde foi possível proceder à remoção de corpo estranho e realizar lavagens broncoalveolares, com a necessidade de anestesia e monitorização anestésica.

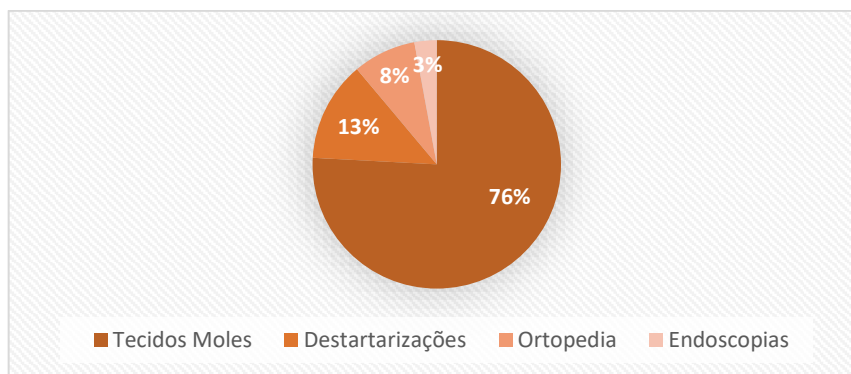


Gráfico 2 - Distribuição de casuística de clínica cirúrgica e anestesia por área de intervenção.

Os procedimentos cirúrgicos realizados estão presentes na tabela 3, onde a autora deu assistência a cirurgias como ajudante de cirurgião, anestesista e circulante. Com a supervisão de um médico-veterinário foi possível proceder a preparação pré-cirúrgica dos animais como, colocação de cateteres endovenosos, preparação e administração de fármacos pré-anestésicos, colheita de amostras de sangue, tricotomia, assepsia da zona cirúrgica, indução anestésica e intubação endotraqueal. No período intra-cirúrgico a autora realizou monitorização anestésica, na monitorização pós-cirúrgica do animal e ainda extubação endotraqueal, encaminhamento para o recobro e acompanhamento pós-cirúrgico, como colocação de sacos de água quente (se necessário) e realização de exames físicos gerais.

Tabela 3 – Procedimentos cirúrgicos acompanhados durante o estágio.

Área	Frequência absoluta	Frequência relativa
Ovariohisterectomia	55	25,9%
Orquiectomia	41	19,3%
Exérese de massas	26	12,3%
Destartarização	25	11,8%
Resolução de fraturas	8	3,8%
Avanço da Tuberosidade Tibial (TTA)	7	3,3%
Mastectomia	7	3,3%
Torococentese	5	2,4%
Endoscopias	4	1,9%
Herniorrafia	3	1,4%
Remoção de pesunhos	3	1,4%
Resolução de otohematomas	2	0,9%
Extração dentária	2	0,9%
Lavagem broncoalveolar	2	0,9%
Tarsorrafia	2	0,9%

Área	Frequência absoluta	Frequência relativa
Resolução de Cherry eye	2	0,9%
Cistotomia	2	0,9%
Laparotomia exploratória	2	0,9%
Osteotomia da cabeça femoral	2	0,9%
Enucleação de olho	1	0,5%
Uretrostomia peniana	1	0,5%
Gastrotomia	1	0,5%
Enterotomia	1	0,5%
Amputação de cauda	1	0,5%
Resolução de torção gástrica	1	0,5%
Gastropexia	1	0,5%
Ureterotomia escrotal	1	0,5%
Enxerto de pele	1	0,5%
Cesariana	1	0,5%
Esplenectomia	1	0,5%
Resolução de Diamond Burr	1	0,5%
Total	212	100%

1. Introdução

A Diabetes mellitus (DM) afeta 0,4-1% dos gatos domésticos. É mais comum em gatos do sexo masculino, castrados, idosos, inativos ou obesos. Na maioria dos casos ocorre devido à insulinoresistência e disfunção das células β , semelhante à diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) em humanos. O diagnóstico é realizado pela presença de hiperglicemia de jejum persistente e glicosúria, juntamente com sinais clínicos compatíveis com a doença (Clark & Hoenig, 2021).

Os sinais clínicos mais comuns incluem poliúria (PU), polidipsia (PD), polifagia e perda de peso (PP) (Nelson & Reusch, 2014). Estes não se desenvolvem até que a hiperglicemia atinja uma concentração que resulte em glicosúria, normalmente quando a concentração de glucose no sangue excede aproximadamente os 250-300 mg/dL (Behrend, E. *et al.*, 2018).

A mensuração de frutossamina pode ser útil para descartar a hiperglicemia de *stress*, mas esta pode estar normal se o desenvolvimento de diabetes for recente. Gatos obesos são duas a quatro vezes mais propensos a desenvolver diabetes do que gatos com uma condição corporal

ideal. A predisposição à diabetes devido à obesidade está relacionada com o desenvolvimento de insulinoresistência (Clark & Hoenig, 2021).

A base de tratamento para a DM em gatos é a administração de uma injeção subcutânea (SC) de insulina, normalmente administrada duas vezes ao dia (BID), juntamente com a alteração da dieta. Existem muitas formulações de insulina atualmente disponíveis comercialmente, duas das quais são aprovadas para uso veterinário, a insulina lenta (Caninsulin) e a insulina protamina-zinco (ProZinc) (Behrend, E. *et al.*, 2018).

Esta dissertação tem como objetivo, realizar uma revisão bibliográfica da Diabetes mellitus felina (DMF) e descrever três casos clínicos desta doença observados pela autora durante o período de estágio.

Capítulo II – Revisão Bibliográfica

2. Fisiologia do Pâncreas

O pâncreas tem uma função exócrina (secreção de suco pancreático) e uma função endócrina (secreção de hormonas). A massa pancreática (>95%) é constituída por tecido exócrino e o restante é constituído por tecido endócrino (ilhotas), podendo variar de espécie para espécie (Mozel, *et al.*, 2020). O suco pancreático, é transportado até ao duodeno por um ou mais ductos, dependendo da espécie. Contém três enzimas, uma para a redução de proteínas, uma para hidratos de carbono e outra para gorduras (König & Liebich, 2014).

O pâncreas é um órgão essencial, responsável pela digestão e pela homeostase da glucose. Localiza-se nos segmentos epigástrico e mesogástrico da cavidade abdominal e é composto por um lobo direito, fino e delgado que fica medial ao duodeno proximal e um lobo esquerdo, mais curto e espesso que fica atrás da grande curvatura do estômago e adjacente à face cranial do cólon transversal, que se unem no corpo pancreático. Tem a forma de um V, cujo ápice situa-se caudomedialmente ao piloro (Figura 1) (Reusch *et al.*, 2010). A conformação do pâncreas dos gatos difere um pouco dos humanos, ou seja, o lobo esquerdo é muito menor em humanos do que em gatos e é chamado de “cabeça”, enquanto o lobo direito é muito maior em humanos e é chamado de “cauda”. Em gatos e humanos, há apenas um ducto pancreático que normalmente se junta ao ducto biliar comum pouco antes de entrar no duodeno na ampola de Vater. Um ducto pancreático secundário ou acessório entra no duodeno separadamente em humanos e em cerca de 20% dos gatos (Watson, 2015).

A irrigação sanguínea do pâncreas é feita através dos ramos das artérias celíaca e mesentérica cranial. A drenagem venosa é realizada por vasos que terminam na veia porta. As ilhotas são inervadas por fibras simpáticas e parassimpáticas que influenciam a libertação de hormonas pancreáticas (Reusch *et al.*, 2010).

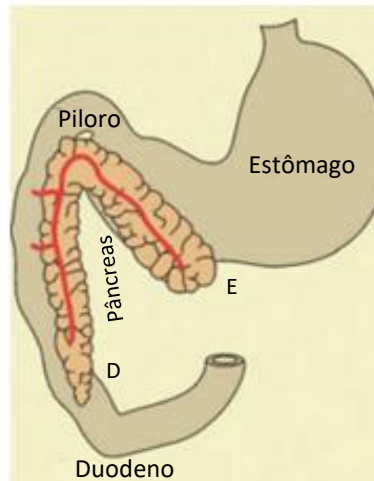


Figura 1 - Anatomia do pâncreas, com os seus respetivos lobos, lobo direito (D), lobo esquerdo (E), adaptado de Reusch *et al.*, 2010.

2.1. Pâncreas endócrino

A função endócrina do pâncreas é realizada por aglomerados de células, as ilhotas de *Langerhans*. No animal adulto estas constituem cerca de 1 a 2% da massa pancreática total e estão distribuídas irregularmente por todo o tecido exócrino. As ilhotas são altamente vascularizadas, com capilares fenestrados, que aumentam a permeabilidade. Existe um sistema porta ilha-acinar que comunica entre o tecido pancreático endócrino e exócrino (Reusch *et al.*, 2010).

2.1.1 Hormonas e a sua função glucorreguladora

Existem hormonas que apesar de apresentarem funções distintas, estão envolvidas no controlo do metabolismo e, mais especificamente, na homeostasia da glucose (Reusch *et al.*, 2010). Os quatro tipos principais de células nas ilhotas de *Langerhans*, em que cada uma produz uma hormona diferente são, as células β (mais abundantes), as células α , as células δ e as células PP (menos abundantes), que estão presentes na tabela 4 (Mozel, *et al.*, 2020).

Tabela 4 – Hormonas pancreáticas, adaptado de Anthony, 2013.

Glândula	Células endócrinas	Hormonas	Funções
Ilhotas pancreáticas	Células β	Insulina	Diminui os níveis de glucose no sangue
	Células α	Glucagon	Aumenta os níveis de glucose no sangue
	Células δ	Somatostatina	Inibe a secreção de insulina, glucagon e somatotropina
	Células PP	Polipéptido pancreático	Inibe a secreção de enzimas pancreáticas e HCO_3^-

As principais hormonas que ajudam a controlar a concentração de glucose no sangue são a insulina e o glucagon e tem ações opostas. A atividade das células α e β é regulada pelos níveis de glucose no sangue acima ou abaixo do nível normal de 70 mg/dL. Níveis elevados de glucose estimulam as células β a libertarem insulina e inibem as células α de libertarem glucagon. Por outro lado, a diminuição dos níveis de glucose estimula as células α a libertarem glucagon (Anthony, 2013).

As terminações nervosas simpáticas e parassimpáticas estão associadas a cerca de 10% das células α , β e δ e também podem funcionar como parte do sistema de controlo da secreção de insulina e glucagon. As fibras simpáticas aumentam a libertação de glucagon e inibem a libertação de insulina, já as fibras parassimpáticas aumentam a secreção de glucagon e insulina (Anthony, 2013).

A insulina e o glucagon atuam em conjunto após a ingestão de proteína sendo ambos libertados quando os aminoácidos aumentam no plasma. Após a ingestão de alimentos, a secreção de insulina aumenta para conservar energia e prevenir a hiperglicemia. À medida que o intervalo após a ingestão de alimentos aumenta e a glicemia começa a diminuir, o glucagon é secretado para prevenir a hipoglicemia mobilizando as reservas de energia (Reusch *et al.*, 2010). Quando existe hiperglicemia, a insulina causa uma diminuição da glucose no sangue, enquanto o glucagon é secretado em situações de hipoglicemia estimulando a gliconeogénese hepática (Montefusco & Pedersen, 2015).

2.1.2 Insulina

2.1.2.1 Estrutura

A homeostase da glucose é mantida por um complexo sistema de hormonas e fatores reguladores e moduladores, dos quais a insulina é o mais importante. A insulina é a única hormona que diminui a concentração de glucose no sangue (Reusch, 2010). Esta pode ter diversas conformações como, monomérica, dimérica e hexamérica. A forma monomérica é a forma ativa da insulina e os hexâmeros são a forma de armazenamento da insulina (Fu *et al.*, 2013).

É uma proteína constituída por duas cadeias polipeptídicas (Flier & Kahn, 2021). A estrutura monomérica da insulina é composta por uma cadeia A de 21 aminoácidos e uma cadeia B de 30 aminoácidos, ligadas por três pontes dissulfeto, ou seja, duas ligações situam-se entre a cadeia A e B e a terceira ligação entre dois pontos da cadeia A, representada na figura 2 (Fu *et al.*, 2013). A insulina circulante é quase totalmente livre, tem meia-vida de 5 a 8 minutos e é metabolizada principalmente no fígado e nos rins (Thevis *et al.*, 2009).

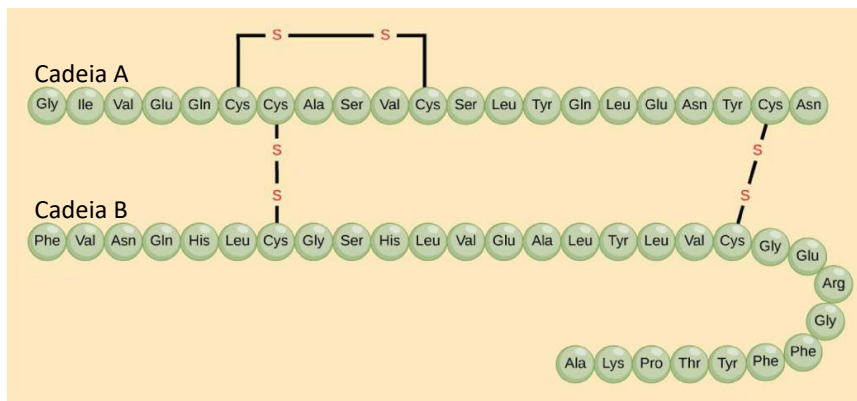


Figura 2 - Sequência de aminoácidos da insulina, adaptado de Flier & Kahn, 2021.

2.1.2.2 Síntese e secreção

A síntese de insulina inicia-se com a pré-pró-insulina que contém um péptido sinal N-terminal hidrofóbico que vai interagir com partículas citosólicas de reconhecimento permitindo a entrada da pré-pró-insulina através da membrana do retículo endoplasmático rugoso (RER) para o lúmen (Reusch *et al.*, 2010). Através de uma peptidase ocorre um processo de clivagem, onde o péptido sinal da pré-pró-insulina é removido para formar pró-insulina. De seguida a pró-insulina é dobrada e há formação de pontes dissulfeto entre as cadeias, consequentemente da maturação. Esta é posteriormente transportada do RER para o aparelho de Golgi, onde ocorre um novo processo de clivagem resultando em insulina e péptido C. Estes dois últimos

juntamente com a amilina, são armazenados em vesículas secretoras, que em resposta a aumentos de glucose são secretados (Fu *et al.*, 2013). O processamento de síntese da insulina está representado esquematicamente na figura 3.

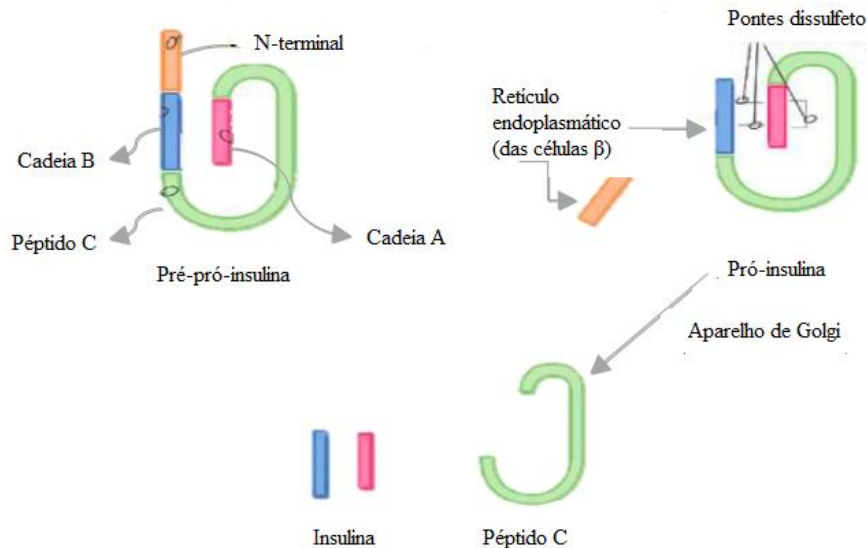


Figura 3 - O processamento da pré-pró-insulina em pró-insulina e depois em insulina e peptídeo C, adaptado de Flier & Kahn, 2021.

O regulador mais importante para garantir a secreção adequada de insulina basal entre as refeições, bem como o aumento da secreção de insulina após a alimentação, é a concentração de glucose sérica (GS) e há uma relação de retroalimentação positiva entre a concentração de GS e a taxa de secreção de insulina (Reusch *et al.*, 2010). Para além da glucose existem aminoácidos, ácidos gordos e hormonas também capazes de regular a secreção de insulina, tais como, o estrogénio, a leptina, a melatonina, o péptido 1-tipo glucagon (GLP-1) e a hormona de crescimento (Fu *et al.*, 2013).

O transporte da glucose é facilitado em diversos tecidos por uma família de proteínas transportadoras de glucose (Reusch *et al.*, 2010). A glucose é transportada para as células β através da transportadora de glucose 2 (GLUT2), que permite um equilíbrio rápido entre as concentrações de glucose extracelular e intracelular (Reusch, 2015). Dentro das células β , a glucose é metabolizada através da fosforilação pela glucoquinase. De seguida, através do ciclo do ácido tricarboxílico há produção de adenosina trifosfato (ATP). O aumento da razão ATP:adenosina difosfato leva ao encerramento dos canais de potássio (K^+) que são sensíveis ao ATP na membrana da célula β , impedindo que os iões de K^+ deixem a célula β , o que vai causar uma despolarização da membrana e abertura dos canais de cálcio dependentes da

voltagem na membrana plasmática. O aumento do cálcio citosólico vai desencadear a libertação de insulina, através de exocitose (Thevis *et al.*, 2009).

2.1.2.3 Mecanismo de ação

A insulina é a hormona anabólica mais importante do corpo e previne o catabolismo das reservas de nutrientes. A sua principal função é garantir o armazenamento de glucose (glicogénio), aminoácidos (proteínas) e ácidos gordos (gordura). Os principais tecidos-alvo da insulina são o fígado, músculo e tecido adiposo. A insulina facilita a oxidação da glucose em piruvato e lactato pela indução de enzimas como, glucoquinase, fosfofrutoquinase e piruvato quinase. Promove a síntese de glicogénio no fígado e no músculo aumentando a atividade do glicogénio sintetase. A gliconeogénese é diminuída pela insulina, pois esta promove a síntese de proteínas nos tecidos periféricos, diminuindo a disponibilidade de aminoácidos para a gliconeogénese (Reusch *et al.*, 2010). Em resposta ao aumento da concentração de glucose a secreção de insulina inibe a produção hepática de glucose, que em consequência reduz os níveis de glucose no sangue (Thevis *et al.*, 2009).

A glucose é uma molécula polar e não se pode difundir através das membranas celulares. O transportador de glucose 4 (GLUT4) é o principal transportador responsivo à insulina e é encontrado quase exclusivamente no tecido muscular e adiposo (Fu *et al.*, 2013). A insulina estimula o transporte de glucose nesses dois tecidos, causando a translocação de moléculas de GLUT4 do citosol para a membrana celular, com a qual se funde e funciona como poros para entrada de glucose. Quando os níveis de insulina diminuem, as moléculas de GLUT4 são removidas da membrana celular (Reusch *et al.*, 2010).

3. Diabetes Mellitus Felina (DMF)

3.1 Epidemiologia

A DM é uma das doenças endócrinas mais comuns em gatos (Reusch & Padrutt, 2013). A prevalência e a incidência da DMF são difíceis de calcular, mas serão diferentes dependendo da população e localização geográfica examinada (O'Neill *et al.*, 2016). Ocorre principalmente em gatos machos castrados, sendo que mais de 80% dos casos têm ≥ 7 anos no momento do diagnóstico, embora a doença possa ocorrer em qualquer idade (Reusch, 2015; Jr. *et al.*, 2021). O pico de incidência é entre os 9 e os 11 anos de idade. A DM de início juvenil, ou seja, diabetes durante o primeiro ano de idade é raro (Cohn L.A. & Côté E., 2020).

A genética é considerada um fator de risco, sendo que existem vários estudos que comprovam a existência de uma predisposição genética em relação à diminuição da sensibilidade à insulina (Bloom & Rand, 2014). Qualquer gato pode desenvolver DM (independentemente do género e idade), mas existem raças que são mais predispostas como, o Bosque da noruega, Tonquinês e Sagrado da Birmânia em comparação com os gatos domésticos. A raça Sagrado da Birmânia têm um maior risco de desenvolver DM na Austrália, Nova Zelândia e Reino Unido, devido a existência de uma componente genética, o gene do recetor de melanocortina-4 (MC4R) implicado na suscetibilidade à DM (Cohn L.A. & Côté E., 2020).

O principal fator de risco é a obesidade, ou seja, gatos obesos são duas a quatro vezes mais propensos a desenvolver DM2 do que gatos com o peso ideal. Estes gatos chegam a ter uma redução superior a 50% na sensibilidade à insulina. O ganho de peso moderado a curto prazo leva a efeitos adversos semelhantes nas concentrações médias de glucose e insulina no sangue pós-prandial, assim como a alimentação com uma dieta com 50% de hidratos de carbono, como fonte energética (Bloom & Rand, 2014).

Na obesidade as células β sofrem hipertrofia e hiperplasia para atender ao aumento das necessidades, no entanto, em alguns gatos obesos, as células β falham. A obesidade e o DM2 estão associados à inflamação crónica que aumenta a infiltração de citocinas e células imunes nos tecidos envolvidos na homeostase energética (gordura, fígado, músculo, ilhotas pancreáticas) (Rand & Gottlieb, 2017).

Os mecanismos subjacentes à insulinoresistência induzida pela obesidade em gatos são complexos. O ganho de peso reduz a expressão da molécula transportadora de glucose GLUT4 no músculo e na gordura e também aumenta a quantidade de lípidos intra e extramioelular, que está associado ao aumento da insulinoresistência. As alterações induzidas pela obesidade na homeostase da glucose são inicialmente reversíveis com a perda de peso (Bjornvad & Hoelmkjaer, 2014).

Outros fatores predisponentes ao desenvolvimento da DM, incluem os gatos “*indoor*” e gatos inativos, independentemente da obesidade. A administração de fármacos antagonistas da insulina como, glucocorticóides ou progestanénios e doenças endócrinas como acromegalia ou hiperadrenocorticism (HAC) podem causar insulinoresistência (Cohn L.A. & Côté E., 2020).

3.2 Etiologia/Patofisiologia

De acordo com o projeto “*Agreeing Language in Veterinary Endocrinology*” (ALIVE), a DM é um grupo heterogéneo de doenças com várias etiologias caracterizadas por hiperglicemia resultante da deficiência de insulina, insulinoresistência ou ambos (Tabela 5) (Niessen *et al.*, 2022).

Tabela 5 – Fatores de risco de insulinoresistência e deficiência na secreção de insulina, adaptado de Rand, 2012.

	Causas ambientais	Causas genéticas
Resistência à insulina	Obesidade Inatividade física Fármacos <i>Stress</i> Hiperglicemia Doença concomitante	Fatores genéticos Obesidade Género
Deficiência na secreção de insulina	Deposição de amiloide nas ilhotas Pancreatite Glucotoxicidade Lipotoxicidade	Deposição de amiloide nas ilhotas

3.2.1 Deficiência de insulina

A disfunção inicial das células β é causada por uma variedade de fatores que levam à redução da secreção de insulina e consequentemente hiperglicemia. A diminuição do número de células β geralmente resulta da destruição secundária à degeneração vacuolar, amiloidose de ilhotas, apoptose induzida por hiperfunção, pancreatite ou hipoplasia congénita das ilhotas (Bloom & Rand, 2014). O agravamento progressivo da hiperglicemia leva à glicosúria, que consequentemente leva a diurese osmótica, causando poliúria. A polidipsia compensatória previne a desidratação desde que haja livre acesso à água. A diminuição da utilização tecidual periférica de glucose e aminoácidos resulta em perda de peso. A deficiência de insulina leva a uma falha no centro de saciedade em inibir o centro de alimentação no hipotálamo, causando a polifagia (Côté, E., 2011).

A hiperglicemia é considerada tóxica para as células β , reduzindo ainda mais a secreção de insulina, podendo até mesmo resultar na apoptose das células. A lesão das células β está associada à sua hiperfunção prolongada, secundária à insulinoresistência crónica. Inicialmente, o pâncreas compensa a insulinoresistência, aumentando a produção de insulina através da

hiperplasia e hipertrofia das células β (Bloom & Rand, 2014). No estágio inicial da glucotoxicidade a perda ligeira da função é reversível, no entanto, nos estágios posteriores pode resultar numa perda irreversível da secreção de insulina pelas células β (Rand, 2012).

Em gatos, a glucotoxicidade é dose-dependente. Em concentrações persistentes de glucose de 540 mg/dL, as concentrações de insulina são reduzidas para valores basais em 3 a 7 dias. Devido à deficiência acentuada de insulina, a cetonemia ocorre dentro de 10 a 30 dias. O aumento de ácidos gordos livres também reduz a função das células β observada principalmente na presença de hiperglicemia (glicolipotoxicidade) (Rand & Gottlieb, 2017).

3.2.2 Insulinorresistência

A sensibilidade à insulina é definida como a capacidade de uma determinada concentração de insulina de diminuir a glicemia. A sensibilidade à insulina diminui com a obesidade, inatividade física e também pode ocorrer devido a algumas terapêuticas, como, a utilização de glucocorticóides ou progestagénios (Rand & Gottlieb, 2017). A hiperglicemia também pode induzir a insulinorresistência, que é reversível com um bom controlo glicémico (Rand, 2012).

A insulinorresistência é a principal característica do DMT2 (Bloom & Rand, 2014). Gatos com DM são cerca de seis vezes menos sensíveis à insulina do que gatos saudáveis, causando um aumento da produção hepática de glucose e redução da sua utilização nos tecidos periféricos (Rand, 2012). Cada kilograma (kg) de aumento de peso corporal acima do ideal causa uma diminuição de cerca de 30% na sensibilidade à insulina e um ganho de 44% reduz a sensibilidade à insulina e a eficácia da glucose (capacidade da glucose de aumentar a sua própria captação celular e suprimir a produção endógena) em 50% (Rand & Gottlieb, 2017).

A obesidade é um dos fatores adquiridos mais importantes no desenvolvimento da insulinorresistência (Bloom & Rand, 2014). Embora a obesidade induza a insulinorresistência, nem todos os gatos obesos desenvolvem DM. Para o desenvolvimento da diabetes, possivelmente ocorre uma disfunção das células β levando a uma diminuição da tolerância à glucose e, eventualmente, à DM (Nelson & Reusch, 2014).

Os mecanismos da insulinorresistência a nível celular ainda não são bem compreendidos em gatos. Até ao momento a maioria dos estudos focaram-se em transportadores de glucose, genes de sinalização de insulina em tecidos sensíveis à insulina e secreção de adipocitocinas do tecido adiposo. As adipocinas são proteínas secretadas pelo tecido adiposo e tem efeitos locais

e sistémicos. A adiponectina, que é maioritariamente produzida no tecido adiposo, diminui com a obesidade e na DM. A sua diminuição, induz a insulinoresistência e a inflamação (Nelson & Reusch, 2014). A adiponectina aumenta a sensibilidade à insulina e tem propriedades anti-inflamatórias. A leptina, que é uma adipocina está envolvida na supressão do apetite, no gasto de energia e desempenha um papel na modulação da sensibilidade à insulina. A concentração sérica de leptina aumenta significativamente com o ganho de peso e diminui com a perda de peso. A insulinoresistência aumenta com o aumento das concentrações de leptina, mas atualmente não se sabe se uma concentração aumentada de leptina está por vezes envolvida no desenvolvimento de insulinoresistência em gatos (Rand & Gottlieb, 2017).

4. Classificação da diabetes mellitus felina (DMF)

A DM é uma síndrome associada à hiperglicemia persistente. Surge devido à perda ou disfunção da secreção de insulina pelas células β , pela diminuição da sensibilidade à insulina nos tecidos ou ambos (Behrend, E. *et al.*, 2018). Há evidências de que a prevalência da DMF tem vindo a aumentar devido ao aumento da prevalência de obesidade (Sparkes *et al.*, 2015).

Os mecanismos envolvidos na deficiência das células β formam a base para a classificação dos tipos de DM. As classificações atuais utilizadas na diabetes em humanos, e geralmente aceites na medicina veterinária, envolvem quatro tipos: DM tipo 1 (DMT1), DM tipo 2 (DMT2), gestacional e “outros tipos específicos” (Rand & Gottlieb, 2017).

A DMT1 em humanos é caracterizada pela destruição imunomediada das células β envolvendo predisposições genéticas e fatores ambientais, levando a uma deficiência absoluta de insulina e é extremamente rara em gatos (Gottlieb & Rand, 2018). A DMT1 é o tipo mais comum diagnosticado em cães (Tardo *et al.*, 2019).

A DMT2 é caracterizada pela insulinoresistência e pela deficiência das células β em formar uma resposta compensatória adequada para manter a euglicemia (Nelson & Reusch, 2014). É considerada a forma mais comum de DM em gatos representando cerca de 80% dos casos, com base em fatores de risco, características clínicas e endócrinas e histologia das ilhotas (Rand & Gottlieb, 2017).

A DM gestacional é diagnosticada durante a gestação em cães, mas não foi relatado em gatos (Rand & Gottlieb, 2017).

Os “outros tipos específicos” incluem outras formas da DM em gatos, que não se enquadram na DMT2, incluindo a perda de ilhotas pancreáticas consequente de pancreatite ou neoplasia. A insulinoresistência e a DM podem ocorrer secundariamente a endocrinopatias, como, hipersomatotropismo (acromegalia) ou HAC (Rand, 2012; Rand & Gottlieb, 2017). Na maioria dos gatos, a pancreatite não parece ser a causa da DM, mas pode contribuir para a perda de células β e diminuir a possibilidade de atingir a remissão diabética (Bloom & Rand, 2014).

5. Apresentação clínica

Nos estágios iniciais da DM não clínica os gatos aparentam estar saudáveis, têm peso normal e geralmente são identificados devido a uma avaliação laboratorial de rotina (Behrend, E. *et al.*, 2018).

É essencial questionar os donos sobre condições médicas anteriores ou atuais, incluindo administração de fármacos diabetogénicos. Deve-se considerar outras condições médicas como, hipertireoidismo e doença renal crónica (DRC), pois, os achados da história clínica e do exame físico não são patognómicos da doença. Durante apresentação inicial o gato pode estar com sobrepeso ou abaixo do peso, dependendo da duração da doença e da presença de doenças concomitantes (Cohn L.A. & Côté E., 2020). Aproximadamente 10% dos gatos diabéticos podem apresentar uma postura plantígrada (postura anormal dos membros posteriores) devido à neuropatia diabética, que é uma complicação da DM (Reusch, 2015).

Os gatos com DM apresentam PU/PD, polifagia, e PP. Independentemente da etiologia subjacente, estes sinais clínicos resultam de hiperglicemia e glicosúria prolongadas. Podem também apresentar letargia e má condição corporal. O aumento da mobilização de gordura leva à lipidose hepática, hepatomegalia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e aumento do catabolismo. Eventualmente, se a DM não for tratada ou controlada pode-se desenvolver cetonemia, cetonúria e cetoacidose (Behrend, E. *et al.*, 2018).

Gatos com cetoacidose diabética (CAD) apresentam inapetência ou anorexia, vômitos, sinais de fraqueza e desidratação e/ou hipovolémia. A DM em si, não causa inapetência, sendo que a inapetência sem CAD sugere a presença de uma doença concomitante. Os gatos podem apresentar outros sinais clínicos se apresentarem outras doenças subjacentes que causem DM (Cohn L.A. & Côté E., 2020).

6. Diagnósticos diferenciais

É necessário excluir outras possíveis doenças/causas que possam levar aos sinais clínicos apresentados, através da elaboração de uma lista de diagnósticos diferenciais (Tabela 6) (Cohn L.A. & Côté E., 2020).

É importante ter em atenção que pode ocorrer um diagnóstico errado em gatos com hiperglicemia de *stress* que também têm uma doença concomitante que produza sinais clínicos semelhantes à DM, por exemplo, insuficiência renal ou hipertiroidismo. A hiperglicemia de *stress* associada à manipulação pode aumentar a GS até 180 mg/dL e resultar em hiperglicemia transitória. No entanto, se o gato não for mais manipulado a concentração de GS é geralmente <180 mg/dL dentro de 4 a 6 horas (Behrend, E. *et al.*, 2018). A hiperglicemia de *stress* associada a uma doença pode persistir por vários dias e exceder os 360 mg/dL. Se a GS permanecer elevada num gato doente por 12 a 24 horas, é necessário iniciar terapia com doses apropriadas de insulina e iniciar a monitorização dos valores de GS (Rand *et al.*, 2013).

Geralmente gatos com hiperglicemia de *stress* não tem sintomatologia de PU/PD ou PP, apresentam uma concentração normal de GS quando a colheita de sangue é realizada com o gato calmo e possuem uma concentração normal de frutossamina (Jr. *et al.*, 2021).

O hipertiroidismo pode levar a sinais clínicos semelhantes de PU/PD, PP e polifagia num gato idoso. Geralmente a polidipsia no hipertiroidismo é menos pronunciada. A concentração elevada de tiroxina sérica (T4) é diagnóstica, mas em gatos doentes com hipertiroidismo, a concentração de T4 pode estar no limite superior da faixa normal (Rand *et al.*, 2013).

Tabela 6 – Diagnósticos diferenciais de DM, adaptado de Cohn L.A. & Côté E., 2020.

Diagnósticos diferenciais de DM	
Hiperglicemia	<i>Stress</i> /Medo
	Pós-prandial
	Hiperadrenocorticism
	Acromegalia
	Pancreatite
	Neoplasia pancreática exócrina
	Doença renal aguda

Diagnósticos diferenciais de DM	
	Fármacos (Glicocorticoides; Progestágenos; Acetato de megestrol; Diuréticos tiazídicos)
PU/PD	Doença renal crónica
	Hiperadrenocorticismo
	Hipertiroidismo
Polifagia	Hipertiroidismo
	Comportamental
	Compensação por ingestão calórica inadequada
Perda de peso	Inadequada absorção intestinal/Perda de nutrientes
	Anorexia/Perda de apetite
	Comprometimento da capacidade de ingestão e retenção de alimentos

7. Diagnóstico

O diagnóstico passa por várias etapas até à obtenção de um diagnóstico definitivo. Primeiramente deve-se averiguar se os sinais clínicos apresentados são compatíveis com DM (PU/PD, PP, polifagia, hiperglicemia de jejum persistente (glicemia >200 mg/dL) e glicosúria persistente), de seguida deve-se confirmar se existe uma hiperglicemia patológica. Os sinais clínicos de PU/PD não se desenvolvem até que a concentração de GS exceda o limiar tubular renal. A glicosúria desenvolve-se quando a concentração de GS excede aproximadamente os 250-300 mg/dL (Behrend, E. *et al.*, 2018).

Deve-se identificar possíveis complicações (por exemplo, neuropatia periférica) e possíveis problemas concomitantes (por exemplo, infeções do trato urinário, pancreatite) que possam estar associadas à doença. Deve-se também ter atenção a possíveis condições que possam interferir na resposta do paciente ao tratamento (por exemplo, hipertireoidismo, doença renal, HAC). Por fim, deve-se avaliar fatores de risco como obesidade, pancreatite, doenças e medicamentos diabetogénicos (Cohn L.A. & Côté E., 2020).

7.1 Exames complementares

Gatos que apresentem sinais clínicos sugestivos de DM, devem realizar um exame físico completo e uma avaliação laboratorial completa, incluindo hemograma, perfil bioquímico, urianálise com cultura, relação proteína:creatinina na urina, triglicéridos, pressão arterial e T4, para confirmar o diagnóstico, bem como para descartar outras doenças. Também se deve incluir,

o histórico completo do gato, como, tipo de alimentação e medicações atuais ou anteriores (Behrend, E. *et al.*, 2018).

Os achados típicos na avaliação laboratorial, incluem hiperglicemia, glicosúria e leucograma de “*stress*” (neutrofilia madura, eosinopenia e linfopenia), bem como aumento de colesterol (hipercolesterolemia) e triglicérides (hipertrigliceridemia). Os gatos apresentam uma maior variabilidade na presença de um leucograma de *stress* e aumento da fosfatase alcalina. Enzimas hepáticas elevadas num gato podem justificar uma avaliação adicional para doença hepática concomitante (Behrend, E. *et al.*, 2018).

7.1.1 Frutosamina e Hemoglobina Glicosilada

As proteínas glicosiladas séricas incluem, a frutosamina e a hemoglobina glicosilada. A frutosamina é uma proteína glicosilada utilizada na medicina veterinária (Link & Rand, 2008). É formada pela ligação não enzimática e irreversível da glucose às proteínas séricas, principalmente a albumina. A taxa de formação é proporcional ao nível médio de GS, ou seja, quanto maior a concentração média de GS ao longo do tempo, maior deve ser a concentração de frutosamina. Como a frutosamina normalmente não é afetada pelo *stress*, esta pode ajudar a diferenciar hiperglicemia de *stress* de DM (Behrend, E. *et al.*, 2018).

É efetuada a mensuração de frutosamina para reforçar a suspeita de DM ou para monitorizar o controlo glicémico em gatos diabéticos já diagnosticados, onde a monitorização domiciliar ou hospitalar da glicemia não é possível. A alteração da quantidade ou meia-vida da albumina e de outras proteínas séricas irá alterar a concentração de frutosamina. Esta reflete as concentrações médias de GS nas últimas 1-3 semanas. O grau de aumento da concentração de frutosamina depende da magnitude e duração da hiperglicemia ao longo das 2-3 semanas anteriores. A hiperglicemia transitória (hiperglicemia de *stress*) não aumentará a concentração de frutosamina ao longo do intervalo de referência (Cohn L.A. & Côté E., 2020).

A frutosamina não deve ser utilizada para diferenciar hiperglicemia de *stress* de DM quando a concentração de glucose no sangue for ≤ 360 mg/dL. A diferenciação deve ser baseada nas concentrações séricas de glucose e, se presente, glicosúria e sinais clínicos. Para uma determinada concentração de GS, as frutosaminas plasmáticas variam amplamente entre os gatos. A sensibilidade e a especificidade da frutosamina é de 93% e 86%, respetivamente (Gottlieb & Rand, 2018).

A hemoglobina glicosilada pode ser utilizada para monitorizar a terapia em pacientes diabéticos. Esta reflete as concentrações médias de GS nos últimos 2-3 meses. No entanto, a utilização da frutossamina para esta finalidade é mais comum (Cohn L.A. & Côté E., 2020).

7.1.2 Tiroxina sérica (T4)

Os gatos com mais de 7 anos de idade com sinais clínicos de PP e polifagia devem ser testados para excluir a possibilidade de ser hipertiroidismo. A DM e o hipertiroidismo causam sinais clínicos semelhantes e podem ocorrer concomitantemente (Behrend, E. *et al.*, 2018). A confirmação é baseada numa elevada concentração sérica de tiroxina total (T4) (IR: 10-50 nmol/L). Quando o nível sérico de T4 não se correlaciona com os sinais clínicos, é necessária uma avaliação adicional do estado da tiroide. Se a concentração de T4 for normal ou baixa, as medidas iniciais são restritas ao manejo diabético (Reusch, 2015).

O hipertiroidismo reduz as concentrações séricas de frutossamina devido ao metabolismo acelerado das proteínas. Portanto, uma concentração baixa/normal de frutossamina ou uma diminuição repentina na concentração de frutossamina num gato com um bom controlo glicémico deve alertar o médico veterinário para a possibilidade de existir hipertiroidismo concomitante (Reusch, 2015).

7.1.3 Lipase Pancreática Felina e DGGR-Lipase

A pancreatite é uma doença concomitante comum em gatos com DM e pode estar presente no momento do diagnóstico em 60% dos gatos diabéticos com base em achados bioquímicos e de imagiologia, embora poucos apresentem sinais clínicos. A relação de causa e efeito entre pancreatite e a DM é desconhecida (Reusch, 2015). A pancreatite deve ser considerada em qualquer gato diabético que apresente letargia, perda de apetite ou anorexia, vômitos e desidratação (Bazelle & Watson, 2014). A pancreatite também é um diagnóstico diferencial importante num gato diabético com um mau controlo glicémico (Gottlieb & Rand, 2018).

O teste laboratorial mais sensível e específico atualmente disponível para pancreatite felina é a concentração sérica da lipase pancreática felina (fPLI). Gatos diabéticos com sinais clínicos sugestivos de pancreatite, o diagnóstico deve ser baseado na história clínica, exame físico, fPLI, exames laboratoriais adicionais e ecografia abdominal (Reusch, 2015).

A DGGR-Lipase (1,2-odilauril-rac-glicero-3-ácido glutárico-(6-metilresorufina)-éster) pode ser considerada no diagnóstico de pancreatite por ser menos dispendiosa e tem sensibilidade e especificidade semelhante à fPLI (Oppliger *et al.*, 2016). Normalmente é interpretado de acordo com o intervalo de referência de ≤ 26 U/L (Krasztel *et al.*, 2021).

7.1.4 Ecografia abdominal

A ecografia abdominal deve ser realizada em qualquer gato com DM, pois permite avaliar o tamanho e o parênquima dos órgãos abdominais e permite uma avaliação renal pela possibilidade da existência de doenças concomitantes (Reusch, 2015). É um dos principais exames complementares utilizados para diagnosticar pancreatite (Formam *et al.*, 2021). A aparência ecográfica normal do pâncreas em gatos é isoecóica a ligeiramente hiperecóica em relação ao fígado adjacente e quase isoecóica para a gordura mesentérica circundante (Reusch, 2015).

7.1.5 Urinálise

A urinálise irá revelar se há presença de glicosúria. Também pode mostrar a presença de proteínas (proteinúria), cetonas (cetonúria), bactérias (bacteriúria) e/ou cilindros. A cultura bacteriana da urina é recomendada em todos os pacientes diabéticos, independentemente dos resultados da urinálise, já que uma infeção do trato urinário (ITU) não pode ser descartada pela ausência de um sedimento urinário ativo (Behrend, E. *et al.*, 2018). Uma cultura de urina deve sempre ser realizada em animais com glicosúria, pois a infeção pode estar presente. A cetonúria estabelece um diagnóstico de cetose diabética ou cetoacidose (Cohn L.A. & Côté E., 2020).

7.1.6 Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1)

A medição do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) sérico é utilizado para descartar acromegalia em gatos diabéticos. Devido à alta prevalência de acromegalia, a triagem de gatos diabéticos recém-diagnosticados é considerada quando, o IGF-1 estiver acima do intervalo de referência, há 95% de certeza de que a doença está presente. O IGF-1 pode ser falsamente baixo (aproximadamente 10% dos gatos) em gatos diabéticos não tratados ou recentemente tratados com insulina (a produção de IGF-1 requer insulina suficiente). Deve-se repetir o teste seis semanas após o início da terapia com insulina se a suspeita de acromegalia persistir (Cohn L.A. & Côté E., 2020).

7.1.7 Insulina sérica

A medição da concentração sérica de insulina é pouco utilizada. Em gatos diabéticos recém-diagnosticados, a insulina basal e as concentrações de insulina após a administração de um secretagogo (por exemplo, glucagon, arginina) são normalmente baixas ou baixas/normais e não diferem de gatos nos quais já atingiram a remissão diabética de gatos com DM (Reusch, 2015).

8. Tratamento

Os objetivos do tratamento passam pela resolução dos sinais clínicos da DM juntamente com melhoria da qualidade de vida do animal e dos tutores evitando possíveis complicações (hipoglicemia, neuropatia periférica e CAD). Deve-se tratar a condição subjacente que causa a DM sempre que for possível. Na maioria das vezes os sinais clínicos melhoram ou desaparecem após a manutenção da GS <270 mg/dL. A cooperação e o conhecimento dos tutores sobre a doença e a boa comunicação com a equipa veterinária são essenciais. É importante informar os tutores que a remissão diabética pode ser alcançada na maioria dos gatos diabéticos (Cohn L.A. & Côté E., 2020).

O tratamento em gatos é baseado na administração de insulina juntamente com a modificação da dieta (dieta pobre em hidratos de carbono). Os objetivos incluem o controlo da GS abaixo do limiar renal por um período de 24 horas, o que melhorará os sinais clínicos da DM e evitará uma possível hipoglicemia. O maneio bem-sucedido da DM consiste na presença de sinais clínicos mínimos ou inexistentes e uma resposta favorável ao tratamento (Behrend, E. *et al.*, 2018).

Para atingir a remissão diabética é necessário alcançar um bom controlo glicémico dentro de seis meses após o diagnóstico, realizando uma monitorização domiciliar intensiva, descontinuação de medicamentos antagonistas da insulina e com a utilização de insulino terapia. As insulinas de ação prolongada são preferidas como escolhas iniciais (Behrend, E. *et al.*, 2018). Os hipoglicemiantes orais não são recomendados nem considerados apropriados para uso a longo prazo. A sua utilização é considerada temporária e somente se combinado com modificação da dieta ou se os tutores recusarem a terapia com insulina e estiverem a considerar a eutanásia do animal (Clark & Hoenig, 2021).

8.1 Tratamento agudo

Como tratamento agudo é essencial tratar a doença subjacente e/ou fatores de risco o mais rapidamente possível. É importante que o tutor se familiarize com as injeções de insulina e que consiga monitorizar os sinais clínicos. A resposta à insulina é variável entre os gatos, a maioria dos tipos de insulina necessita de ser utilizada BID (Cohn L.A. & Côté E., 2020).

Um gato com complicações da DM (CAD ou síndrome hiperosmolar hiperglicémica (SHH)), deve ser hospitalizado para iniciar uma terapia intensiva, devendo ser encaminhado para um hospital de emergência (Behrend, E. *et al.*, 2018).

8.1.1 Insulinoterapia

Existem muitas formulações de insulina disponíveis em todo o mundo, algumas especificamente licenciadas para gatos, que podem ser utilizadas para controlar a DMF com segurança e eficácia, especialmente quando combinadas com uma dieta adequada. A escolha da insulina utilizada por um clínico dependerá da disponibilidade, familiaridade e das propriedades da própria insulina (Sparkes *et al.*, 2015).

Atualmente, a insulina injetável ainda é a base para o manejo da DMF (Reusch & Padrutt, 2013). Os tipos de insulina de primeira escolha para gatos diabéticos incluem, a insulina protamina-zinco (ProZinc®), a glargina (Lantus®) e a detemir (Levemir®). A insulina lenta (Caninsulin®) também pode ser utilizada com sucesso, mas a duração de ação é mais curta e em alguns gatos pode levar a períodos significativos de hiperglicemia. As maiores taxas de remissão relatadas foram de estudos utilizando a insulina glargina ou detemir, ambas BID juntamente com dietas com baixo teor de hidratos de carbono (Clark & Hoenig, 2021).

Os veterinários utilizam uma variedade de produtos de insulina, mas apenas dois são atualmente aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso em cães e gatos. Estes incluem, a insulina lenta, aprovada para ambas as espécies e a insulina protamina-zinco (PZI), que é rotulada como tendo uma duração apropriada em gatos, a única espécie para a qual é aprovada e é considerada uma insulina de ação prolongada (Behrend, E. *et al.*, 2018).

8.1.1.1 Tipos de insulina

A insulina mais utilizada em gatos é a glargina, mas muitos médicos veterinários utilizam também a insulina PZI. As opções de insulina disponíveis em gatos encontram-se na Tabela 7 (Behrend, E. *et al.*, 2018):

Tabela 7 - Tipos de insulina mais utilizados em gatos, adaptado de Behrend, E. *et al.*, 2018.

Tipos de insulina mais utilizados em gatos				
Insulina (Nome comercial)	Tipo	Pico da atividade (Nadir) e duração do efeito	Dose inicial	Concentração
Insulina Lenta (Caninsulin®)	Insulina de ação intermédia	Nadir: 2-8h Duração: 8-14h	0,25–0,5 UI/kg a cada 12h (não exceder 3 UI/gato)	U-40
Insulina protamina-zinco (ProZinc®)	Insulina de longa ação	Nadir: 5-7h Duração: 8-24h	1–2 UI /gato a cada 12h	U-40
Glargina (Lantus®)	Insulina de longa ação	Nadir: 12-14h Duração: 12-24h	0,5 UI/kg a cada 12h se GS > 360 mg/dL 0,25 UI/kg a cada 12h se GS < 360 mg/dL	U-100; U-300
Detemir (Levemir®)	Insulina de longa ação	Nadir: 12-12h Duração: 12-24h	0,5 UI/kg a cada 12h se GS > 360 mg/dL 0,25 UI/kg a cada 12h se GS < 360 mg/dL.	U-100

A insulina Glargina (recombinante humana, com concentração de U-100) é uma insulina de ação prolongada, que é a mais utilizada em gatos por ter uma duração de ação adequada na maioria dos gatos diabéticos (Linari *et al.*, 2021). Vários estudos demonstraram que a glargina é eficaz para controlar os níveis de GS em gatos diabéticos e alcançar bons resultados nas taxas de remissão (Roomp & Rand, 2013). É uma insulina análoga humana com modificações que proporcionam solubilidade variável em diferentes pHs. A glargina é solúvel a um pH de 4,0, o pH em que é fornecida e armazenada, mas no pH neutro do sangue ou do tecido subcutâneo forma microprecipitados, facilitando a absorção lenta após a injeção, resultando num início rápido e longa ação de duração (Bloom & Rand, 2014). A glargina pode ser descrita como uma insulina “sem pico de atividade”, embora sem pico não signifique ausência de um pico de atividade (nadir), mas se refira às taxas de utilização de glucose (Behrend, E. *et al.*, 2018).

A insulina ProZinc (recombinante humana, com concentração de U-40) é uma insulina de ação prolongada e é aprovada pela FDA para a utilização em gatos. De acordo com estudos realizados em gatos, o tempo médio do nadir da GS foi entre 5 e 7 horas e a duração da ação foi de 8 a 24 horas, o que foi considerado uma duração de ação apropriada pelo FDA (Behrend,

E. *et al.*, 2018). Os resultados sugeriram que a PZI deve ser administrado BID na maioria dos gatos diabéticos para manter o controlo glicémico (Scott-Moncrieff *et al.*, 2012; Behrend, E. *et al.*, 2018). Esta insulina é utilizada em cães e gatos, embora seja menos usada em cães (Nelson *et al.*, 2009).

A insulina Detemir (recombinante humana, com concentração de U-100) é uma insulina de ação prolongada que pode ser utilizada em gatos e cães. A detemir é uma insulina análoga humana projetada com modificações que permitem que esta se ligue à albumina com alta afinidade nos espaços subcutâneo e intravascular, prolongando a absorção da insulina (Bloom & Rand, 2014). A absorção prolongada confere à detemir uma duração de ação longa e constante e menor variabilidade na sua atividade (Hoelmkjaer *et al.*, 2015). Tem um perfil muito semelhante à glargina em gatos, em termos de controlo de GS e taxas de remissão. No entanto, gatos que recebem detemir requerem uma dose máxima média mais baixa do que gatos que recebem glargina (1,75 UI/gato para detemir, comparando com 2,5 UI/gato de glargina) (Behrend, E. *et al.*, 2018).

A insulina Lenta (suspensão de insulina de zinco de suína com concentração de U-40) é aprovado pela FDA para a utilização em gatos e cães (Behrend, E. *et al.*, 2018). A duração do efeito em gatos é de aproximadamente 8 horas (8–14 horas), o que requer administração pelo menos BID, para alcançar um bom controlo glicémico. Mesmo com esse protocolo, muitos gatos podem apresentar períodos de hiperglicemia durante o dia, levando a um risco aumentado de toxicidade da glucose e progressão da doença. O efeito desta insulina varia entre os gatos diabéticos, sendo que outras opções de insulina podem ser necessárias (Hoelmkjaer *et al.*, 2015).

A insulina Protamina neutra Hagedorn (NPH) (recombinante humana, com concentração de U-100), não é recomendada a sua utilização em gatos devido à sua curta duração de ação (Behrend, E. *et al.*, 2018).

8.1.1.2 Protocolos terapêuticos

De acordo com vários estudos recentes, a escolha do tipo de insulina deve ser feita para maximizar a probabilidade de atingir a remissão diabética, utilizando insulinas de ação prolongada, dietas com baixo teor de hidratos de carbono e protocolos destinados a atingir concentrações normais ou quase normais de GS. O objetivo é alcançar a euglicemia dentro de 6 meses após o diagnóstico (Gottlieb & Rand, 2018).

A abordagem inicial para o manejo de um gato diabético é iniciar a terapia com uma insulina na dosagem correta. A decisão de monitorizar a GS no primeiro dia de tratamento com insulina fica a critério do médico veterinário. Na maioria dos casos de DMF, é recomendado uma dose inicial de glargina, SC, BID com base no peso corporal ideal estimado do gato e nos níveis de GS (0,5 UI/kg BID se GS >360 mg/dL ou 0,25 UI/kg BID se GS <360 mg/dL), mesmo num gato muito grande, a dose inicial de insulina não deve exceder 2 UI/gato BID. Na maioria dos gatos a insulina glargina numa dose média de 0,5 UI/kg BID, com um intervalo de 0,2 a 0,8 UI/kg, é suficiente. Com a insulina PZI, uma dose inicial típica é de 1–2 UI/gato BID (Behrend, E. *et al.*, 2018).

A dose inicial para insulina lenta é de 0,25–0,5 UI/kg, BID, e não deve exceder as 3 UI/gato (Gottlieb & Rand, 2018). De acordo com um estudo de Martin & Rand, (2007), que decorreu durante 12 meses com 25 gatos (15 recém diagnosticados), 84% obteve uma boa resposta ao tratamento com base na resolução dos sinais clínicos relatados pelos tutores e 28% atingiram a remissão diabética em 16 semanas após o início do tratamento. Segundo outro estudo de Michiels *et al.*, (2008), com 46 gatos (39 recém diagnosticados), 72% obteve uma boa resposta ao tratamento com base na resolução dos sinais clínicos e 15% alcançaram a remissão diabética em 20 semanas após o início do tratamento. As doses iniciais de detemir são semelhantes à glargina, com uma dose de 0,5 UI/kg se a concentração de GS for >360 mg/dL ou 0,25 UI/kg se <360 mg/dL (Gottlieb & Rand, 2018).

As dosagens de insulina não devem ser aumentadas com maior frequência do que a cada 1-2 semanas e é preciso ter em atenção que os tutores geralmente têm restrições de custo, mas, no entanto, a escolha de uma insulina menos eficaz pode resultar em maiores custos totais (Behrend, E. *et al.*, 2018).

A utilização de glucómetros calibrados para sangue felino é preferida em relação aos glucómetros calibrados para sangue humano devido à maior precisão para medições da glicemia em torno da faixa normoglicémica (Roomp & Rand, 2013).

8.1.2 Hipoglicemiantes orais

Os hipoglicemiantes orais são utilizados com frequência na medicina humana em DM2. A principal indicação para o uso de um hipoglicemiante oral é quando os proprietários recusam inicialmente o tratamento com insulina. Atualmente, a glipizida é o único agente com evidências suficientes para apoiar a sua utilização como terapia única em gatos. No entanto não

há boas evidências para apoiar a sua utilização em preferência à insulino terapia (Sparkes *et al.*, 2015). São vários os agentes terapêuticos não insulínicos utilizados no tratamento da DMF entre eles existem (Tabela 8):

Tabela 8 -Agentes terapêuticos não insulínicos usados para tratar DMF, adaptado de Behrend, E. *et al.*, 2018

Agentes terapêuticos não insulínicos utilizados no tratamento de DMF			
Classe terapêutica	Modo de Ação	Necessidade de coterapia com insulina	Recomendações
Sulfoniluréias (Glipizida)	Estimula a secreção de insulina pelo pâncreas	Não	Apenas para proprietários que recusam a insulino terapia
Inibidores de α -glicosidase (Acarbose)	Inibe a absorção intestinal de glucose e reduz a hiperglicemia pós-prandial	Sim	Útil quando o pico de atividade da insulina ocorre muito cedo (2 horas após a administração)
Incretinas (GLP-1)	Estimula a secreção de insulina do pâncreas, retarda o esvaziamento gástrico, aumenta a saciedade, protege as células β , promove a expansão da população de células β , suprime o glucagon	Sim	-

8.1.3 Maneio nutricional no gato diabético

Embora a escolha de uma insulina correta aumenta a probabilidade de atingir um bom controlo glicémico e remissão, a escolha da dieta também tem um efeito importante. A terapia dietética é uma parte muito importante do tratamento que tem como objetivo minimizar a necessidade das células β de produzir insulina (Zoran & Rand, 2013).

Os objetivos incluem, uma otimização do peso corporal com quantidades adequadas de proteínas e hidratos de carbono, uma restrição de gordura e um controlo de calorias. A perda de peso em gatos obesos e a interrupção da perda de peso associada à DM são metas de tratamento para pacientes felinos diabéticos. Para o maneio dietético da DM é recomendado que, devem ser calculadas as necessidades calóricas diárias do gato, com base na massa corporal magra. O peso corporal (usando a mesma balança) e o estado da condição corporal devem ser obtidos pelo menos uma ou duas vezes por mês e devem ser feitos ajustes na ingestão alimentar para manter o peso ideal. O objetivo de uma meta de perda de peso em gatos obesos é de 0,5- 2% de

redução por semana (Behrend, E. *et al.*, 2018). O controlo da ingestão de proteínas e hidratos de carbono é recomendado para minimizar a hiperglicemia pós-prandial (Zoran & Rand, 2013).

Gatos diabéticos, idealmente devem mudar para uma dieta húmida, com baixo teor de hidratos de carbono (<7% de energia metabolizável), rica em proteínas ($\geq 40\%$ de energia metabolizável proteica) para maximizar a taxa metabólica, reduzir o risco de lipidose hepática durante a perda de peso, melhorar a saciedade e prevenir a perda de massa muscular magra (Zoran & Rand, 2013). Este regime alimentar é necessário para prevenir a desnutrição proteica (Behrend, E. *et al.*, 2018). Deve-se alterar para uma dieta palatável que seja ingerida numa quantidade destinada a uma condição corporal ideal. Preferencialmente, devem ser feitas duas refeições com metade da sua necessidade calórica diária (a menos que haja sobrepeso/obesidade) com aproximadamente 12 horas de intervalo (Cohn L.A. & Côté E., 2020). Alimentos húmidos tendem a reduzir o consumo de calorias em comparação com alimentos secos e podem aumentar a ingestão total de água (Roomp & Rand, 2013). Deve-se realizar a monitorização rigorosa das necessidades energéticas e da dose de insulina durante qualquer período de perda de peso (Sparkes *et al.*, 2015).

É importante ter em conta aos seguintes princípios dietéticos: a proteína normaliza o metabolismo da gordura e fornece uma fonte de energia consistente. A arginina estimula a secreção de insulina e a ingestão de hidratos de carbono deve ser limitada, pois estes podem contribuir para a hiperglicemia e glucotoxicidade (Behrend, E. *et al.*, 2018). Refeições em porções tem várias vantagens para o manejo dietético, pois fornecem uma monitorização da ingestão e do apetite (Sparkes *et al.*, 2015). Os alimentos enlatados fornecem níveis baixos de hidratos de carbono, um fácil controlo das porções e uma densidade calórica mais baixa, ou seja, os gatos podem comer uma maior quantidade de alimento enlatado e obter a mesma ingestão calórica que quantidades menores de ração seca e fornece uma ingestão de água adicional (Behrend, E. *et al.*, 2018). As recomendações dietéticas devem ser ajustadas se houver doenças concomitantes (por exemplo, DRC, pancreatite) (Sparkes *et al.*, 2015).

8.2. Tratamento crónico

Depois do início da insulinoaterapia, o gato é mandado para casa, a menos que ocorra hipoglicemia. Não se deve alterar logo a dose de insulina, devendo-se aguardar entre 7 a 10 dias entre cada mudança da dose. Se ocorrer hipoglicemia a qualquer momento, a dose de insulina deve ser diminuída. É aconselhável informar os tutores da possibilidade da monitorização domiciliar de GS e que existem disponíveis vários métodos de monitorização. O quadro clínico

do gato deve sempre levar a uma decisão de tratamento mais adequado (Cohn L.A. & Côté E., 2020).

Em gatos clinicamente controlados, a frequência da monitorização pode ser reduzida para uma vez a cada 3 a 6 meses. As consultas de acompanhamento devem incluir um histórico completo (exame físico, incluindo peso e estado da condição corporal) hemograma completo e bioquímica sérica. Também pode ser útil medir a pressão arterial e realizar a mensuração da frutossamina sérica, urianálise e urocultura periodicamente (por exemplo, a cada 6 meses), mesmo em gatos que permanecem clinicamente estáveis. A mensuração anual de T4 também pode ser útil, sendo que o hipertireoidismo é uma comorbidade comum que pode afetar adversamente o controlo glicémico (Caney, 2013a).

8.2.1 Exercício físico

É aconselhável estimular os gatos diabéticos a realizar exercícios, pois é uma boa maneira de favorecer o gasto energético e melhorar o controlo glicémico (Reusch, 2015). É possível aumentar a atividade física com brinquedos que estimulem a sua curiosidade (por exemplo, ratinhos, pequenas bolas de papel, ponteira de laser). A colocação de comida em vários locais da casa estimula a movimentação dos gatos durante o dia. A fisioterapia para animais pode ser considerada uma terapia alternativa para diferentes doenças e pode ser aplicada para o controlo da obesidade em gatos (Caney, 2013a).

9. Complicações da DM

A cetoacidose diabética (CAD) e a síndrome hiperosmolar hiperglicémica (SHH) são duas complicações que estão relacionadas com a DM. Na maioria dos casos, já existe um processo de doença subjacente que pode afetar o prognóstico (O'Brien, M. A., 2010).

9.1 Complicações agudas

9.1.1 Cetoacidose Diabética

A CAD é considerada uma urgência médica secundária à insulinoresistência ou deficiência de insulina, caracterizada por hiperglicemia, cetonemia ou cetonúria, acidose metabólica, desidratação e depleção eletrolítica. É mais comum em gatos com idade média de 11 anos (1-19 anos) e gatos machos são duas vezes mais propensos do que as fêmeas (Jr. *et al.*, 2021). As taxas de mortalidade variam entre 17% a 50% (Zeugswetter *et al.*, 2021).

A deficiência de insulina causa um aumento na lipólise, resultando numa produção excessiva de corpos cetónicos e acidose metabólica. A incapacidade de manter a homeostase de fluidos e eletrólitos causa desidratação, azotemia pré-renal, alterações eletrolíticas, obnubilção ou até mesmo morte. Muitos pacientes com CAD têm doenças concomitantes, que causam secreção de hormonas contrarreguladoras de glucose (glucagon, cortisol, hormona de crescimento, epinefrina, norepinefrina), contribuindo para o desenvolvimento de insulinoresistência e CAD por promover lipólise, cetogénese, gliconeogénese e glicogenólise (Jr. *et al.*, 2021). A cetonemia relacionada com a DM sobrecarrega o sistema tampão bicarbonato e leva a acidose metabólica, que pode alterar o metabolismo celular (Rudloff, 2017). A desidratação e as alterações eletrolíticas resultam da diurese osmótica, promovendo a perda total de água corporal e eletrólitos (George, 2020).

Os sinais clínicos podem ser inespecíficos, mas os mais comuns incluem, letargia, anorexia e vômito (Rudloff, 2017). Outros sinais clínicos podem ser, choque, desidratação, hipotermia, PU/PD, fraqueza, taquipneia, perda de massa muscular, perda de peso, pêlo em mau estado, condição corporal baixa, alteração do estado mental, hálito com odor a cetona, icterícia e descamação da pele (Jr. *et al.*, 2021). Também podem apresentar, diminuição de dióxido de carbono (CO₂) total secundária à acidose metabólica, diurese osmótica e no caso de hiperosmolaridade profunda, coma (Rudloff, 2017). Os fatores de risco são qualquer condição que leve à deficiência absoluta ou relativa de insulina e histórico de administração de corticosteroides ou betabloqueadores (Jr. *et al.*, 2021).

O diagnóstico, de acordo com os critérios ALIVE, baseia-se nos sinais clínicos e na presença de hiperglicemia, glicosúria, cetonemia (aumento da concentração de beta-hidroxiacetato) e/ou cetonúria (detecção de cetonas utilizando tiras de teste de nitroprussiato) (Rudloff, 2017). Ocorre a presença de acidose metabólica, com pH sanguíneo <7,35 e uma diminuição de bicarbonato (<20 mEq/ml) (Niessen *et al.*, 2022).

Os objetivos do tratamento passam por corrigir os desequilíbrios eletrolíticos e ácido-base, restaurar a hidratação e administrar insulina para reduzir as concentrações de cetona e glucose (Zeugswetter *et al.*, 2021). Para a ressuscitação da hipotensão deve-se utilizar uma solução cristalóide isotónica. Em casos de hiperglicemia grave deve-se evitar o uso da solução de Lactato de Ringer pois reduz a competição pela conversão hepática de lactato e cetonas. Como opção, as soluções isotónicas tamponadas balanceadas, como o Plasma-Lyte A pH 7,4 ou o Normosol-R pH 7,4 corrigem a acidemia de forma eficaz e contêm tampões de acetato e

gluconato que são metabolizados pelo músculo esquelético (Rudloff, 2017). Se o gato estiver alerta e bem hidratado, não são necessários cuidados intensivos, nem administração de fluidos intravenosos. A hiperglicemia é corrigida através da insulino terapia, com administração de insulina regular por via de administração intravenosa (IV) (em taxa de infusão contínua (CRI)) ou por via de administração intramuscular (IM). Se administração for IV a GS é medida a cada 2 horas e se administração for IM a insulina é administrada a cada hora e a GS medida também a cada hora (Koenig, 2009). O tratamento de gatos com CAD que estão sistemicamente doentes requer cuidados intensivos e internamento (Kipperman & Rogers, 2012).

De acordo com o estudo randomizado de Zeugswetter *et al.*, (2021), que teve como objetivo comparar o regime “basal – bólus” da insulina glargina com um protocolo de insulina regular IV. O estudo retrospectivo incluiu 15 gatos com CAD, onde foi iniciada a administração SC com a insulina glargina imediatamente após o diagnóstico de CAD, combinada com injeções IM com a insulina glargina conforme necessário. Obteve-se uma taxa de sobrevivência de 100% e o tempo de hospitalização foi curto, sendo este tratamento considerado uma alternativa viável em relação a outros tratamentos para CAD.

9.1.2 Síndrome hiperosmolar hiperglicémica

A SHH é uma complicação da DM caracterizada por hiperglicemia grave e desidratação que leva ao aumento acentuado da osmolaridade sérica. É mais comum em gatos de meia-idade (média 12 anos). Ao contrário da CAD, a produção de cetonas e a acidose metabólica não são as principais características da SHH. Existe falta de diretrizes específicas para o diagnóstico em gatos, mas segundo os critérios em humanos, a osmolaridade sérica efetiva é >320 mOsm/L, a concentração de glucose é >600 mg/dL e a concentração de bicarbonato é >18 mEq/L, juntamente com ligeira cetonúria. É considerada uma urgência médica com risco de vida que requer tratamento hospitalar (Jr. *et al.*, 2021).

A insulinopenia reduz a utilização da glucose tecidual e aumenta a produção hepática de glucose, levando ao aumento das concentrações extracelulares de glucose. A magnitude da hiperglicemia na SHH é normalmente maior do que na CAD. A hiperosmolaridade desenvolve-se secundariamente à hiperglicemia e é exacerbada pela desidratação e redução do volume de líquido extracelular. Os sinais clínicos incluem, fraqueza/letargia, vômito, redução de apetite e sinais neurológicos, como alteração do estado mental e coma (Jr. *et al.*, 2021). As doenças concomitantes mais comuns como a insuficiência renal e a insuficiência cardíaca congestiva

contribuem para a SHH. A hiperglicemia grave ocorre pela redução da taxa de filtração glomerular (Koenig, 2009).

Em relação ao tratamento, é necessário corrigir a desidratação com cristalóides isotónicos para repor o défice de volume em 12-24 horas. É importante repor eletrólitos, devido a possibilidade de ocorrer hipocalémia e suplementação de glucose para manter as concentrações de GS entre 150 e 250 mg/dL. A insulinoaterapia com insulina de ação rápida, deve ser iniciada 2 a 6 horas após o início da fluidoterapia, de modo que a diminuição inicial da glucose sérica não seja extrema. Deve-se ter em atenção que pode ocorrer edema cerebral quando a hiperosmolaridade é corrigida muito rapidamente (Jr. *et al.*, 2021).

9.2 Complicações crónicas

Duas das complicações crónicas da DM incluem a neuropatia diabética e nefropatia diabética felina.

A maioria dos gatos diabéticos (90%) revela anormalidades nervosas, mas sinais neurológicos evidentes de neuropatia diabética só aparecem em aproximadamente 10% dos gatos. A fisiopatologia ainda não é bem compreendida e provavelmente é multifatorial (Rand & Gottlieb, 2017). Os sinais clínicos variam de ligeiros a graves e incluem fraqueza nos membros posteriores, dificuldade ou incapacidade de saltar, ataxia, atrofia muscular mais perceptível nos membros pélvicos distais, postura plantígrada e défices de reação postural. Os sinais clínicos podem progredir para incluir as patas dianteiras com postura e marcha palmígradas (Nelson, 2014). Pode ser demonstrada, por meio de testes eletrofisiológicos, a diminuição das velocidades de condução nervosa sensorial e motora, com diminuição mais acentuada em gatos diabéticos com neuropatia clínica grave. Os membros torácicos tendem a ser menos afetados do que os membros pélvicos e a condução nervosa sensitiva é menos afetada do que a condução nervosa motora (Reusch, 2015).

Atualmente, não existe uma terapia específica (George, 2020). O manejo envolve obter e manter o controlo glicémico, o que pode melhorar e por vezes resolver os sinais clínicos. A reversão completa da neuropatia diabética é difícil de atingir. A terapia agressiva com insulina pode melhorar a condução nervosa e reverter a fraqueza muscular e a postura plantígrada, mas, no entanto, a resposta à terapia é variável e pode aumentar os riscos de hipoglicemia (Nelson, 2014). Normalmente, quanto mais tempo está presente e quanto mais grave é a neuropatia, menos provável é que a melhoria com um bom controlo glicémico reverta os sinais clínicos da

neuropatia. Pode ser benéfico para o paciente estabelecer uma rotina de fisioterapia consoante a gravidade dos sintomas clínicos (Reusch, 2015).

A nefropatia diabética felina é uma complicação crónica da DM caracterizada principalmente por doença glomerular. A DMT2 é a principal causa de DRC em humanos e os mecanismos fisiopatológicos da DRC relacionada com a DMT2 em gatos ainda não são bem compreendidos (Pérez-López *et al.*, 2019). Embora a DRC seja mais comum em gatos mais velhos, é relatada entre 26% a 62% dos gatos diabéticos. Existem vários fatores que contribuem para a lesão renal como, a hiperglicemia, citocinas inflamatórias, fatores de crescimento pró-fibróticos e *stress* oxidativo. A hiperglicemia altera a anatomia microvascular e causa lesão glomerular por alteração do fluxo sanguíneo, permeabilidade vascular, perda celular e diminuição da produção de fatores tróficos. Para melhorar a esperança média de vida de gatos com DRC, é aconselhável a restrição de quantidades controladas de proteína e fósforo. As dietas para a DM contêm alto teor de proteínas e baixo teor de hidratos de carbono o que são provavelmente contraindicadas (Gottlieb & Rand, 2018).

9.3 Hipoglicemia

A utilização de insulina pode causar hipoglicemia, para evitar que tal aconteça é necessário a utilização de uma dose inicial conservadora de insulina, evitar aumentos rápidos da dose, evitar valores de GS próximos da faixa hipoglicémica e garantir uma boa comunicação por parte dos tutores (Cohn L.A. & Côté E., 2020).

A hipoglicemia é definida como uma medição de GS <60 mg/dL (Niessen *et al.*, 2022). A hipoglicemia pode ocorrer em pacientes diabéticos por sobredosagem de insulina exógena ou incorreto manuseamento, que pode ser resultado de um incorreto armazenamento ou do tipo de seringa, exercício extenuante ou como resultado de o paciente vomitar e ainda receber a dose prescrita de insulina (Morgan *et al.*, 2018). Os sintomas clínicos podem variar dependendo do grau de hipoglicemia e estes incluem, alterações de comportamento, letargia, ataxia, colapso, tremores musculares, convulsões e fraqueza dos membros posteriores (George, 2020).

A hipoglicemia é uma preocupação significativa por parte dos donos quando recorrem à insulino-terapia para tratamento da DM. Num estudo de qualidade de vida, mais de 50% dos tutores tinham receio que um episódio de hipoglicemia pudesse ocorrer e 35% indicaram que os seus gatos estavam a ter episódios de hipoglicemia (Viebrock & Dennis, 2017).

As crises de hipoglicemia tendem a surgir em ambiente doméstico e os tutores devem estar preparados para agir de forma imediata. A orientação inicial é oferecer alimentos ou administrar água com açúcar se o gato conseguir deglutir e/ou aplicar um gel de glucose ou mel na mucosa oral e entrar em contato com o médico veterinário (George, 2020). Um estudo recente de Holt *et al.*, (2019) concluiu que a aplicação de produtos orais de glucose na mucosa oral pode levar até 15 minutos para fazer efeito, devendo-se assim, avisar os tutores. O paciente deve ser transportado para a clínica veterinária o mais rapidamente possível para ser examinado e pode ser necessária uma intervenção de emergência se houver presença de sinais neurológicos (George, 2020).

O tratamento de emergência em ambiente hospitalar envolve a administração de uma taxa de infusão contínua de dextrose para restaurar a euglicemia ou pode-se optar por administrar um bólus, antes de iniciar o CRI, dependendo do estado clínico do paciente. Assim que euglicemia seja atingida deve-se interromper a administração de insulina, mas é importante reiniciar assim que o paciente estiver estabilizado. Dependendo da causa da hipoglicemia, pode ser necessário ajustar a dose de insulina e tentar investigar a causa (George, 2020).

10. Monitorização glicémica

O principal objetivo da monitorização em gatos diabéticos é a observação e interpretação dos sinais clínicos, evitando a hipoglicemia, ou seja, a definição de um gato diabético controlado é a ausência de sinais clínicos, hipoglicemia e com um peso estável. Os níveis de GS variam e são aceites curtos períodos de hiperglicemia ligeira. O objetivo não é necessariamente normalizar a GS, mas manter a GS abaixo do limiar renal (250-300 mg/dL). Quando a GS está acima do limiar renal, ocorre glicosúria, resultando em PU/PD (Behrend, E. *et al.*, 2018).

Atualmente existem várias aplicações que fornecem informações essenciais sobre a DM, ajudando assim os donos a gerir de uma forma melhor a doença. Os indicadores glicémicos para obter um bom controlo glicémico podem ser utilizados isoladamente ou em conjunto, por exemplo, a realização de uma curva de glucose sérica (CGS) ou a medição da GS domiciliar e a mensuração das proteínas glicosiladas (Ristic *et al.*, 2005). A glucose na urina (GU) é útil para rastrear a remissão diabética, mas não deve ser utilizada para aumentar a dose de insulina. Todos estes parâmetros podem ser influenciados por outros fatores, como o *stress* e a variação

do dia a dia, devendo ser sempre interpretados com base no quadro clínico do paciente (Cohn L.A. & Côté E., 2020).

É importante ter em atenção que para uma monitorização apropriada da DM deve-se interpretar todas as fases de monitorização de acordo com os sinais clínicos (Tabela 9). Não se deve dar importância a valores hiperglicémicos isolados sem considerar os sinais clínicos e aumentos de GS relacionados com o *stress*. A monitorização da GS é a única forma de identificar hipoglicemia subclínica e se esta estiver presente, a dose de insulina deve ser diminuída, mesmo em casos em que um valor baixo é obtido numa CGS normal. Gatos idosos e de idade avançada devam ser monitorizados com uma maior frequência do que gatos mais jovens (Behrend, E. *et al.*, 2018).

Para uma avaliação da GS com uma maior frequência e sem necessidade de uma amostra de sangue capilar, pode se utilizar os sistemas de monitorização contínuo de glucose (CGMs), que registam as leituras de glucose ao longo de vários dias e podem ajudar a identificar problemas que ocorrem durante a noite, como a hipoglicemia. Também permitem uma melhor avaliação das variações do dia a dia (Knies *et al.*, 2022).

Tabela 9 -Resumo da monitorização de um gato diabético, adaptado de Behrend, E. *et al.*, 2018.

Monitorização até atingir o controlo	Num novo gato diabético, deve-se pedir ao proprietário para administrar a insulina no hospital para observar a sua técnica
	Realiza-se uma CGS a cada 7 a 14 dias até que uma dose aceitável de insulina seja encontrada
	Realiza-se exame físico, incluindo a medição do peso corporal
	Realiza-se uma CGS e a mensuração da frutossamina
Monitorização continua	Realiza-se exame físico, incluindo a medição do peso corporal
	Realiza-se uma CGS e a mensuração da frutossamina
	Semestralmente, realiza-se uma análise laboratorial completa, incluindo urianálise, urocultura, triglicédeos, T4 e PA
	Sempre que uma dose de insulina for alterada, deve ser realizada uma CGS em 7 a 14 dias

10.1 Curvas de glucose sérica

10.1.1. Curvas de glucose no hospital

As CGS têm como finalidade, identificar hipoglicemia assintomática para que a dose de insulina possa ser diminuída antes que os sinais clínicos de hipoglicemia se desenvolvam, sendo recomendada uma CGS periódica. A única maneira de saber como alterar de forma correta uma dose de insulina é a realização de uma CGS, devido ao facto de haver inúmeras razões para um controlo inadequado, incluindo uma dose de insulina muito baixa ou muito alta. As CGS não são perfeitas e devem sempre ser interpretadas de acordo com os sinais clínicos (Knies *et al.*, 2022). É importante ter em atenção que a hiperglicemia de *stress* aumenta falsamente os valores da GS. Deve-se realizar uma CGS, após a primeira dose de um novo tipo de insulina, depois em 7-14 dias após uma mudança de dose de insulina e aproximadamente a cada 3 meses mesmo em gatos diabéticos clinicamente controlados. Também se deve realizar uma CGS quando há presença de sinais clínicos num gato controlado e quando existe suspeita de hipoglicemia. A dose de insulina não deve ser aumentada com base na avaliação da GS no primeiro dia (Behrend, E. *et al.*, 2018).

Para realizar uma CGS, deve-se medir a GS a cada 2 horas entre as injeções de insulina, ou seja, durante 12 horas se a insulina for administrada BID e durante 24 horas se a insulina for administrada uma vez ao dia (SID). No entanto, quando a GS é de <150 mg/dL durante qualquer curva, a GS deve ser medida de hora em hora (Behrend, E. *et al.*, 2018). Uma CGS deve estabelecer a duração do efeito da insulina e o valor de GS mais baixo, ou seja, o pico de atividade (nadir) (Knies *et al.*, 2022). O nadir ideal é uma GS entre 80-150 mg/dL. Em gatos, a maior GS deve estar próxima de 300 mg/dL. É importante averiguar se a insulina conseguiu reduzir a GS, e há quanto tempo a GS é controlada (Behrend, E. *et al.*, 2018).

O primeiro objetivo na regulação de um gato diabético é atingir um nadir aceitável. Se este não for alcançado, a dosagem de insulina deve ser ajustada. Um nadir aceitável com um bom controlo clínico pode não ser obtido se a insulina utilizada tiver curta ação de duração. Independentemente dos valores da GS durante o dia, se a GS for <80 mg/dL, a dose de insulina deve ser reduzida. Uma vez que um nadir aceitável é alcançado, a duração da ação, que é definida aproximadamente como a quantidade de tempo que a GS é controlada, pode ser determinada. A duração não pode ser avaliada até que o nadir seja otimizado (Behrend, E. *et al.*, 2018).

O glucómetro AlphaTRAK 2® pode ser o medidor de GS mais preciso para pacientes veterinários pois é calibrado para animais. Embora os glucómetros utilizados na medicina humana sejam facilmente acessíveis aos tutores, a sua utilização não é tão recomendada devido a imprecisões na leitura de sangue felino (Behrend, E. *et al.*, 2018).

É importante avaliar a técnica dos tutores, ao regular pela primeira vez a insulina e se possível que a alimentação e a injeção de insulina sejam realizadas no hospital para que a injeção possa ser observada. A obtenção de uma amostra de sangue em jejum para a medição de GS antes da injeção de insulina também pode auxiliar na avaliação do controlo glicémico. No entanto, isso pode não ser possível se o tempo normal de alimentação ocorrer antes da abertura de um hospital ou se o gato não comer no hospital (Behrend, E. *et al.*, 2018).

O fenómeno de Somogyi, refere-se à hipoglicemia seguida de uma hiperglicemia acentuada. Este fenómeno resulta de uma resposta fisiológica quando uma dose de insulina faz com que a GS seja <60 mg/dL ou quando a concentração de GS diminui rapidamente. Em ambos os casos, são libertadas hormonas contrarreguladoras, que atuam para aumentar a GS (cortisol, epinefrina e glucagon) (Reusch, 2015). A hiperglicemia normalmente ocorre rapidamente e pode ser seguida por um período de insulinoresistência. Se for observado este fenómeno, a dosagem de insulina deve ser diminuída (Behrend, E. *et al.*, 2018).

10.1.2. Curvas de glucose em casa

A obtenção de uma CGS em casa é preferível em gatos, devido à possibilidade de ocorrer hiperglicemia de *stress* em ambiente hospitalar, ajudando a um maior controlo da doença, auxiliando na identificação de hipoglicemia, proporcionando assim um melhor controlo glicémico (Sparkes *et al.*, 2015).

Para a realização de uma CGS doméstica, é necessário a colheita de sangue capilar, sendo que os tutores devem ser ensinados de como proceder à colheita da gota de sangue. Os locais mais comuns para a colheita da gota de sangue são a orelha, gengivas, almofadas acessórias ou no calo no cotovelo. Se se utilizar dispositivos projetados para puncionar as pontas dos dedos humanos, deve-se escolher um com uma profundidade de agulha variável. Uma agulha hipodérmica também pode ser utilizada, especialmente se o local escolhido for a veia marginal da orelha (Behrend, E. *et al.*, 2018).

Uma CGS em casa pode ser obtida medindo-se a glicemia antes da injeção matinal de insulina e a cada 2 horas durante 12 horas ou a cada hora se houver suspeita de hipoglicemia.

Os tutores devem ser aconselhados a não tomar decisões sobre a dosagem de insulina sem autorização e aconselhamento do médico veterinário. As curvas podem variar de dia para dia, mesmo quando são realizadas em casa e devem sempre ser interpretadas de acordo com os sinais clínicos (Sparkes *et al.*, 2015).

Nem todos os tutores conseguem realizar uma CGS em casa, pois é algo que leva tempo e paciência para dominar. Os problemas mais frequentes encontrados pelos tutores são a necessidade de mais de uma punção para obtenção de uma gota de sangue, obtenção de volume suficiente de sangue, necessidade de auxílio na contenção e resistência por parte do gato (Behrend, E. *et al.*, 2018). Outro problema frequente é a falta de disponibilidade por parte dos tutores em realizar as medições de glicemia todos os dias (Sparkes *et al.*, 2015).

A obtenção de uma CGS em casa pode ser difícil de realizar, por isso como opção existem os CGMs, que medem a concentração de glucose intersticial (GI) em poucos minutos (a cada 15 minutos) para fornecer informações quase contínuas sobre as concentrações de glucose (Behrend, E. *et al.*, 2018). Foi demonstrado que a concentração de glucose no líquido intersticial subcutâneo correlaciona-se bem com a concentração de glucose no sangue total. Existem vários CGMs disponíveis, relatados em gatos. O *FreeStyle Libre*® é um sistema de monitorização instantâneo de glucose, que mede a GI a cada minuto. O sensor é fácil de colocar e é adequado até 14 dias de utilização (Knies *et al.*, 2022).

10.2 Proteínas Glicosiladas

A avaliação da frutossamina pode ser utilizada para ajudar na monitorização de gatos diabéticos. Deve ser feita a cada 3 a 6 semanas nos primeiros meses de estabilização e depois deve-se fazer uma reavaliação a cada 3 a 6 meses, dependendo do gato. As necessidades de insulina podem ser alteradas dependendo de vários fatores, principalmente se estiverem presentes doenças concomitantes. Os valores da frutossamina são elevados quando há um aumento da concentração de GS por um período prolongado. O aumento da frutossamina sérica pode indicar que houve hiperglicemia significativa entre a primeira e a terceira semana anterior. Os valores da frutossamina devem ser interpretados de acordo com os intervalos de referência utilizados pelo laboratório em questão. Os valores acima de 400 a 450 mmol/l normalmente estão associados a um mau controlo glicémico (Caney, 2013a).

Uma concentração de frutossamina abaixo do intervalo de referência é altamente sugestiva de hipoglicemia crónica, devendo-se assim realizar uma CGS. Além disso, pode ser

um indicador de que o gato possa estar a atingir a remissão diabética. Gatos com hipertiroidismo ou condições que causem hipoalbuminemia, aumento das taxas de renovação de proteínas ou hipoglobulinemia podem ter concentrações diminuídas de frutossamina (Behrend, E. *et al.*, 2018).

A mensuração da frutossamina é útil quando os tutores relatam um bom controlo glicémico, mas as concentrações de GS medidas no hospital são elevadas. Não é recomendada a utilização da frutossamina para decidir a dosagem de insulina, pois não é um guia preciso para as concentrações recentes da GS (Roomp & Rand, 2013).

10.3 Medição de glucose e cetonas na urina

O objetivo da monitorização da concentração de glucose na urina (GU) é averiguar a presença de cetose e glicosúria (Caney, 2013a). A determinação regular da GU (pelo menos semanalmente) pode ajudar na avaliação do controlo contínuo da DM. Leituras de GU consistentemente negativas podem indicar que as dosagens de insulina são excessivas. No entanto, uma leitura de GU negativa significa apenas que a GS está abaixo do limiar renal, devendo-se assim confirmar com a medição da GS. Em especial para gatos para os quais a hiperglicemia de *stress* impede a obtenção de uma CGS fidedigna, as medidas de GU podem ser utilizadas para ajustar a dose de insulina. No entanto, essa abordagem é o último recurso devido ao potencial de causar hipoglicemia (Behrend, E. *et al.*, 2018). A medição da GU só deve ser considerada se a medição da GS for mesmo impossível (Roomp & Rand, 2013). A presença de cetonas na urina poderá indicar uma possível complicação (CAD), o que poderá necessitar de tratamento urgente (Caney, 2013a).

10.4 Monitorização em casa

Durante a monitorização domiciliar a observação dos sinais clínicos é crucial para uma monitorização eficaz da DM. Quando o gato não apresenta sinais clínicos e o peso corporal está estável, a DM provavelmente está bem controlada (Behrend, E. *et al.*, 2018). Um dos parâmetros considerados como o indicador mais útil e prático do controlo clínico da DM é a quantidade de água ingerida em 24 horas, ou seja, gatos com um mau controlo glicémico normalmente ingerem mais de 80 a 100 mL/Kg por dia e gatos com um bom controlo glicémico ingerem em média menos de 20 mL/Kg por dia (Caney, 2013a).

Os tutores devem ser avisados a manter um registo diário do apetite, da quantidade de água ingerida (aumentada ou normal) e da dose de insulina administrada. Devem ter em atenção

a quaisquer sinais sugestivos de hipoglicemia e contactar o médico veterinário se estes persistirem. Devem também testar periodicamente a urina, registar o nível de glucose e cetonas. Normalmente ficam satisfeitos quando atingem um bom controlo glicémico, enfatizando que o objetivo do tratamento a longo prazo é normalizar os sinais clínicos (Behrend, E. *et al.*, 2018).

11. Prognóstico

A remissão diabética é o resultado ideal do tratamento. O objetivo é atingir um excelente controlo glicémico dentro de 6 meses após o diagnóstico, que possivelmente poderá resolver a glucotoxicidade antes que haja uma perda permanente de células β , que conseqüentemente não permita manter a euglicemia (Knies *et al.*, 2022).

Na maioria dos casos é possível tratar a DM, desde que haja um trabalho de equipa entre os tutores e a equipa veterinária. A remissão diabética é possível em gatos, especialmente se houver uma condição subjacente que possa ser controlada ou tratada. O prognóstico é favorável, mas vai depender do compromisso dos tutores em tratar a doença, de um bom controlo glicémico, da presença e reversibilidade de doenças concomitantes e da prevenção de complicações crónicas associadas ao estado diabético (Jr. *et al.*, 2021). A esperança média de vida para gatos diabéticos é de aproximadamente 3 anos a partir do diagnóstico, embora gatos diabéticos que sobrevivem aos primeiros 6 meses possam facilmente manter uma boa qualidade de vida por mais de 5 anos com um bom manejo glicémico. A taxa de recaída é de aproximadamente 30%. Segundo vários estudos, as taxas de remissão relatadas variam muito, entre 25 a 30% é uma expectativa razoável (Cohn L.A. & Côté E., 2020).

Se não houver presença de glicosúria e a euglicemia for mantida durante 2 a 4 semanas sem insulino-terapia, o gato provavelmente alcançou a remissão diabética (Tabela 10). Gatos em remissão devem continuar com uma dieta dietética e devem ter uma boa monitorização, tendo em atenção à recorrência dos sinais clínicos. Por vezes é necessário recorrer à eutanásia devido ao impacto que o manejo da doença tem na vida dos tutores. É necessário realizar um plano de tratamento que se adeque às rotinas diárias do dono, controlando ou mesmo eliminando os sinais clínicos e evitando a hipoglicemia ou outras possíveis complicações. O prognóstico é favorável com uma boa monitorização da doença (Sparkes *et al.*, 2015).

Tabela 10 - Possíveis indicadores de remissão diabética, adaptado de Caney, 2013a.

Indicadores de remissão diabética
Ausência de glicosúria (se for um achado persistente)
Glicemia baixa (180 mg/dL) pré-administração de insulina
Leituras de frutossamina sérica baixas ou normais

Capítulo III – Material e métodos

Para a realização do relatório de estágio, foram escolhidos três casos clínicos de gatos com diagnóstico de Diabetes Mellitus, tendo sido acompanhados durante a realização do estágio curricular no CVS. Todos os procedimentos realizados no CVS cumpriram com as normas de ética e bem-estar animal e tiveram consentimento por parte dos tutores.

A informação relativa à resenha, história clínica, exames de estado geral e exames complementares de diagnóstico efetuados foi recolhida a partir das fichas dos tutores e dos seus animais. Os dados relativamente ao internamento dos gatos, foram recolhidos a partir das fichas dos animais.

Capítulo IV - Diabetes Mellitus Felina: Descrição de casos clínicos

Caso Clínico I

Identificação do Paciente

O “Mega”, é um felídeo *indoor*, macho e castrado de raça europeu comum, com 4,250 kg e com 13 anos de idade. Tem a vacinação e desparasitação em dia.

História clínica e Motivo da consulta

O mega sempre foi um gato saudável e ativo. As únicas visitas ao veterinário foram sempre no âmbito da vacinação.

O motivo da consulta foi devido ao facto de os donos notarem que andava a arrastar os membros posteriores e que apresentava dificuldade em subir a sítios altos. Já tinham ido a outra clínica, por queixa de claudicação onde fizeram tratamento com um anti-inflamatório não esteroide (os tutores não sabem dizer qual foi) e não houve melhorias, só piorou. Também notaram que andava a comer mais (polifagia), mas que andava a emagrecer desde há uns meses.

Exame de estado geral

Na realização do exame físico, foi possível observar uma condição corporal (CC) 3/5, temperatura retal 38,9 °C, tempo de repleção capilar (TRC) <2 segundos, frequência cardíaca (FC) de 186 batimentos por minuto (bpm) e pulso femoral presente, bilateral, forte, síncrono e simétrico. Apresentava mucosas rosadas e húmidas e grau de desidratação <5%. A auscultação pulmonar apresentava presença de murmúrio vesicular bilateral. A auscultação cardíaca não apresentava sopros ou arritmias. Não apresentou desconforto durante a palpação abdominal e não se detetou massas ou organomegalias palpáveis.

Realizou-se um exame neurológico, onde foi possível avaliar o estado mental, o comportamento, a postura, a marcha, as reações posturais, os nervos cranianos, reflexos espinhais e a perceção da dor. As únicas alterações foram uma postura plantígrada e uma ligeira atrofia muscular distal nos membros posteriores, de resto encontrava-se tudo dentro dos parâmetros normais.

Lista de Problemas

Postura plantígrada, polifagia, perda de peso.

Diagnósticos Diferenciais

Diabetes mellitus, pancreatite, hipertiroidismo.

Exames complementares de diagnóstico

Procedeu-se à colheita de sangue para realização de hemograma e análises bioquímicas. O hemograma (tabela 11) não teve alterações dignas de registo e as análises bioquímicas (tabela 12) apenas se registou um aumento acentuado da glucose, 450 mg/dL (61-103 mg/dL).

Tabela 11 -Primeiro hemograma do Mega.

Hemograma		
Análise	Intervalo de referência	Resultado
Linfócitos	1,5-7,0	10,1 x 10³/L
Monócitos	0-1,9	0,4 x 10 ³ /L
Granulócitos	2,1-15	5,7 x 10 ³ /L
Monócitos %	0-5	4 %
Linfócitos %	12-45	39,6 %
Eosinófilos %	0-4	1 %

Hemograma		
Granulócitos %	35-85	56,4 %
Glóbulos Vermelhos	5-10	8,72 x 10 ⁶ /L
Hemoglobina	9,3-15,3	14 g/dL
Hematócrito	30-45	43,2 %
Volume Corpuscular Médio (MCV)	39-55	49,6 fL
Hemoglobina Corpuscular Média (MCH)	13-17	16 pg
Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (MCHC)	30-36	32,4 g/dL
Distribuição dos eritrócitos (RDW)	14-18	15,4 %
Plaquetas	100-514	501 x 10 ³ /L

Tabela 12 - Primeira análise bioquímica do Mega.

Análises bioquímicas		
Análise	Intervalo de referência	Resultado
Ureia	13-33	33 mg/dL
Creatinina	0,9-1,9	1,1 mg/dL
ALT-GPT	0-105	38 U/L
Fosfatase Alcalina Total	0-123	70 U/L
Proteínas Totais	5,2-7,7	7,7 g/dL
Glucose	61-103	450 mg/dL

Para realizar um diagnóstico definitivo da DM, foi enviada uma amostra de sangue para um laboratório (DNA Tech) para mensurar a concentração de frutossamina sérica e para analisar a DGGR-lipase e averiguar a possibilidade de haver pancreatite. Foi efetuada uma radiografia pélvica e colheita de urina por cistocentese (urianálise do tipo II). Na tabela 13, é possível observar os resultados dos exames de diagnóstico.

Tabela 13 -Resultados dos exames de diagnóstico do Mega.

Resultados dos exames de diagnóstico	
Análise	Resultado
Frutosamina Sérica	738 $\mu\text{mol/L}$ (190-370 $\mu\text{mol/L}$)
DGGR-Lipase	45,7 U/L (≤ 26 U/L)
Urina Tipo II	Ausência de cristais, cilindros, cetonas, leucócitos e eritrócitos; Presença de glicosúria (1000 mg/dL); Densidade (1,020); pH (6,5)
Radiografia pélvica	Sem alterações dignas de registo, apenas apresentava uma bexiga dilatada

Diagnóstico Definitivo

Diabetes mellitus e pancreatite.

Tratamento

Foi recomendado iniciar maneo dietético, com ração para diabéticos e regressar ao CVS na semana seguinte para realizar a primeira CGS após dar início à insulinoaterapia com a insulina PZI, numa dose de 0,3 UI/kg BID, administrada SC, após alimentação. Procedeu-se à explicação pormenorizada aos donos, sobre o tratamento da insulinoaterapia (todo o método de administração e de conservação da insulina), possíveis complicações, consultas de controlo e custos associados.

Acompanhamento do caso/Evolução

Na semana seguinte o mega regressou ao CVS para realizar a sua primeira CGS para controlar a possibilidade de ocorrer hipoglicemia. Segundo os donos, iniciaram a dieta diabética com a ração *Virbac Veterinary HPM Weight Loss & Diabetes W1*®, numa dose diária de 45 gramas.

A mensuração da GS foi realizada através da utilização do glucómetro Wellion CALLALight® (Figura 4), medida de 2 em 2 horas, durante um período de 10 horas (8h-18h). De acordo com os tutores, o mega comeu a ração em casa. Às 8 horas fez-se a medição da GS no CVS e de seguida administrou-se pela primeira vez a insulina Prozinc, numa dose 0,3 UI/kg SC.



Figura 4 - Glucómetro Wellion CALLA light®, utilizado no CVS para as mensurações das glicemias do Mega (fotografia gentilmente cedida pelo CVS).

No gráfico 3, é possível observar a variação dos valores da GS durante um período de 10 horas. Foi recomendado voltar na semana seguinte para realizar uma nova CGS. Não se alterou a dose.

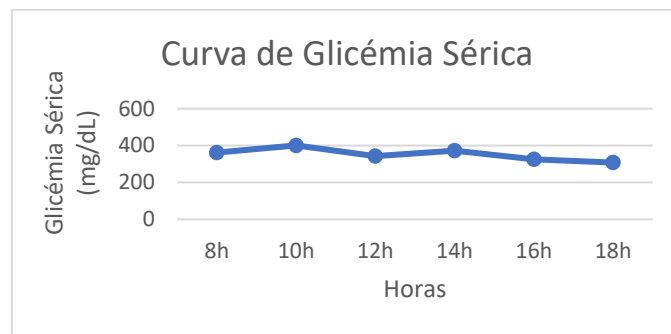


Gráfico 3 – Primeira curva de glicémia relativa à administração de 0,3 UI/kg de Prozinc.

Durante o primeiro mês de insulino terapia houve alguma dificuldade por parte dos tutores na administração de insulina SC, onde foi reforçado que a insulino terapia é das principais medidas terapêuticas para o controlo da DM e que a aplicação injetável se tornaria mais fácil de realizar. Foram realizadas mais duas CGS, com valores elevados da GS (>360 mg/dL), por esse motivo subiu-se a dose de PZI para 0,5 UI/kg SC BID. Os sinais clínicos apresentados inicialmente mantiveram-se. Durante a manipulação para a mensuração da GS o mega mostrou ser um gato desconfiado e nervoso, podendo assim ter influência nos valores da GS (possivelmente hiperglicemia por *stress*), foi então recomendado aos tutores, realizarem as CGS em casa para reduzir o *stress* associado, mas estes recusaram por falta de tempo. Foi também recomendado, a realização de uma ecografia abdominal para descartar outras possíveis causas de insulino resistência.

No segundo mês de insulino terapia, o mega aumentou 335 gramas de peso (4,510 kg). Segundo os donos, esteve ativo, bem-disposto e a comer bem. Nas primeiras três semanas conseguiram administrar de forma correta a insulina em casa, 0,5 UI/kg SC BID. Realizou-se uma ecografia abdominal, onde foi possível observar hiperecogenicidade do córtex renal

bilateral (achado ecográfico), o fígado e a vesícula biliar não apresentaram alterações dignas de registo e o corpo do pâncreas apresentou uma zona com alguma heteroecogenicidade, de pequenas dimensões. Durante a última semana desse mês, houve um erro na dosagem de insulina por parte dos tutores em que administraram 0,3 UI/kg por engano, em vez da dose correta, 0,5 UI/kg. Voltou à dose de insulina recomendada. Foi recomendado aos tutores a comprarem um glucómetro para terem em casa para conseguirem fazer uma melhor monitorização da glicemia, caso fosse necessário.

No quarto mês de insulino-terapia, o mega voltou ao CVS para realizar mais uma CGS de controlo. Segundo os donos, esteve bem-disposto em casa e já consegue saltar para cima dos móveis. Mudaram de seringas de insulina e não repararam que a graduação não era a mesma, por isso durante o terceiro mês não esteve a fazer a dose correta de insulina. Também durante o terceiro mês mudaram de ração, para a *Royal Canin Veterinary Feline Diabetic DS46*, por acharem que tinha enjoado da antiga porque andava a comer menos e com a nova ração começou a comer melhor. Houve melhorias dos sinais clínicos, ganhou mais 290 gramas desde a última pesagem (4,8 kg) e já não apresentava postura plantígrada. Para a realização da CGS, foi administrada essa mesma dose 0,3 UI/kg. Observou-se uma GS pré-administração de 457 mg/dL e um nadir de 405 mg/dL que ocorreu cerca de 8 horas após a administração de insulina. Os valores da GS aumentaram devido a um erro da dosagem de insulina. Voltou a fazer a dose recomendada, 0,5 UI/kg SC BID. Devido aos constantes valores elevados da GS, aconselhou-se aos tutores o despiste de outras doenças que causem insulino-resistência (por exemplo, hipertiroidismo).

De acordo com a única CGS realizada no quinto mês, foi possível observar que os valores da GS continuaram elevados (GS >425 mg/dL), sendo necessário aumentar a dose de insulina, ficando a fazer 0,7 UI/kg.

A meio do sexto mês, voltou ao CVS para mais uma consulta de controlo. Segundo os donos, o mega encontrava-se mais prostrado desde há dois dias e com perda de apetite. Durante o exame físico, estava muito agressivo, sendo que não foi possível realizar um exame de estado geral detalhado. Apresentava-se normotérmico (39,0°C) e tinha o ouvido direito muito sujo. Foi realizada uma citologia ao canal auditivo de ambos os ouvidos e ao microscópio foi possível observar a presença de bactérias no ouvido direito, sugerindo assim a presença de uma otite externa (inflamação periférica à membrana timpânica). Foi realizada uma limpeza com omniotic, otoscopia e foi feita a colheita de sangue para realizar um hemograma (tabela 14),

análises bioquímicas (tabela 15) e DGGR-lipase (22 U/L). O hemograma não apresentou alterações dignas de registo e as análises bioquímicas apenas se registou um aumento da glucose, 256 mg/dL (61-103 mg/dL). Estava a fazer uma dose de insulina de 0,7 UI/kg SC BID.

Foi prescrito Buprenorfina (Bupac), 0,3 ml por via oral (PO) BID durante três dias para manejo da dor, limpezas com Omniotic SID, Oridermyl SID, durante dez dias e foi recomendado repetir a CGS na semana seguinte.

Tabela 14 -Hemograma do Mega, no dia 16/06/22.

Hemograma		
Análise	Intervalo de referência	Resultado
Leucócitos	5,5-19,5	15,2 x 10 ³ / L
Linfócitos	1,5-7,0	3,1 x 10 ³ /L
Monócitos	0-1,9	0,8 x 10 ³ /L
Granulócitos	2,1-15	11,3 x 10 ³ /L
Monócitos %	0-5	5 %
Linfócitos %	12-45	39,6 %
Eosinófilos %	0-4	1 %
Granulócitos %	35-85	74,2 %
Glóbulos Vermelhos	5-10	9,54 x 10 ⁶ /L
Hemoglobina	9,3-15,3	14,9 g/dL
Hematócrito	30-45	46 %
Volume Corpuscular Médio (MCV)	39-55	48,4 fL
Hemoglobina Corpuscular Média (MCH)	13-17	15,6 pg
Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (MCHC)	30-36	32,3 g/dL
Distribuição dos eritrócitos (RDW)	14-18	16,3 %
Plaquetas	100-514	195 x 10 ³ /L

Tabela 15 - Análises Bioquímicas do Mega, no dia 16/06/22.

Análises bioquímicas		
Análise	Intervalo de referência	Resultado
Ureia	13-33	26 mg/dL
Creatinina	0,9-1,9	1 mg/dL
ALT-GPT	0-105	28 U/L
Fosfatase Alcalina Total	0-123	50 U/L
Proteínas Totais	5,2-7,7	7,7 g/dL
Glucose	61-103	256 mg/dL

No fim do sexto mês, segundo os tutores, o mega já estava mais ativo e com mais apetite. Durante o exame físico foi possível observar que o ouvido direito já se encontrava com menos sujidade, demonstrando melhorias do estado clínico. A CGS realizada apresentou valores da GS elevados (>341 mg/dL), sendo necessário aumentar a dose para 0,8 UI/kg. Continuou a terapia prescrita para a otite.

No início do oitavo mês, voltou ao CVS para realizar mais uma CGS. Segundo os donos o mega andava com perda de apetite, não comendo assim a dose diária de ração necessária, mas continuaram a dar insulina na dose de 0,8 UI/kg BID. De acordo com o gráfico 4, é possível observar um nadir baixo (46 mg/dL), que ocorreu cerca de 10 horas após a administração de insulina. Devido aos valores da GS apresentados, foi necessário diminuir a dose para 0,5 UI/kg. Foi aconselhado aos donos, a não administrarem a dose de insulina à noite e antes de administrarem a dose na manhã do dia seguinte, para medirem a glucose com o glucómetro que têm em casa.

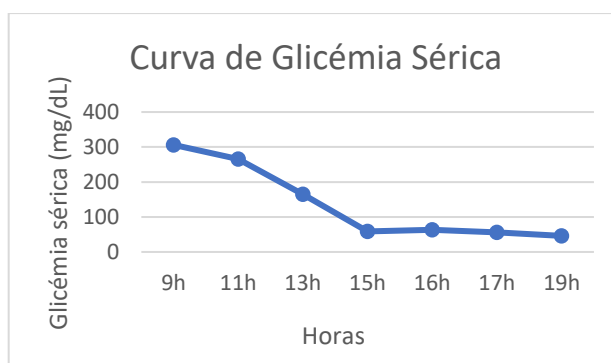


Gráfico 4 - Curva de glicémia do Mega relativa à administração de 0,8 UI/kg de Prozinc.

Nos meses seguintes, os valores das CGS não variaram muito das curvas anteriores, continuando com valores da GS elevados (>240 mg/dL), pelo que a dose foi mantida a 0,9 UI/kg.

Caso Clínico II

Identificação do Paciente

O “Pompom”, é um felídeo *indoor*, macho e castrado de raça europeu comum, com 4,1 kg e com 9 anos de idade. Faz desparasitações semestrais e tem a vacinação em dia.

História clínica e Motivo de consulta

Segundo os tutores o pompom sempre foi um gato saudável e as únicas visitas ao veterinário foram sempre em contexto de medicina preventiva no âmbito da vacinação.

O motivo da consulta foi por perda de apetite desde há uns meses, deixando de comer por completo desde a última semana. Não se sabe o peso anterior, mas segundo os donos tem vindo a emagrecer. Também notaram que andava a beber mais água (PD), mas não sabem dizer se andava a urinar mais.

Exame Físico/Exame físico geral

Na realização do exame físico, foi possível observar que se encontrava alerta e responsivo, com uma CC 3/5, temperatura retal 39,2 °C, TRC <2 segundos, FC de 140 bpm e pulso femoral presente, bilateral, forte, síncrono e simétrico. Apresentava mucosas rosadas e húmidas e grau de desidratação <5%. A auscultação pulmonar apresentava presença de murmúrio vesicular bilateral. A auscultação cardíaca não apresentava sopros ou arritmias. Não apresentou desconforto durante a palpação abdominal e não se detetou massas ou organomegalias palpáveis.

Lista de Problemas

Anorexia, perda de peso, polidipsia.

Diagnósticos Diferenciais

Diabetes mellitus, hipertiroidismo, pancreatite, doença renal.

Exames complementares de diagnóstico

Procedeu-se à colheita de sangue para a realização de hemograma e análises bioquímicas. No hemograma (tabela 16) não se observou alterações dignas de registo e nas análises bioquímicas (tabela 17) apenas se registou um aumento acentuado da glucose, 433 mg/dL (61-103 mg/dL).

Tabela 16 - Hemograma do Pompom.

Hemograma		
Análise	Intervalo de referência	Resultado
Leucócitos	5,5-19,5	14,8 x 10 ³ /L
Linfócitos	1,5-7,0	1,7 x 10 ³ /L
Monócitos	0-1,9	0,6 x 10 ³ /L
Granulócitos	2,1-15	12,5 x 10 ³ /L
Monócitos %	0-5	4,2 %
Linfócitos %	12-45	12 %
Eosinófilos %	0-4	1,5 %
Granulócitos %	35-85	84 %
Glóbulos Vermelhos	5-10	9,65 x 10 ⁶ /L
Hemoglobina	9,3-15,3	14,2 g/dL
Hematócrito	30-45	44 %
Volume Corpuscular Médio (MCV)	39-55	45,6 fL
Hemoglobina Corpuscular Média (MCH)	13-17	14,7 pg
Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (MCHC)	30-36	32,3 g/dL
Distribuição dos eritrócitos (RDW)	14-18	18 %
Plaquetas	100-514	147 x 10 ³ /L

Tabela 17 -Análises Bioquímicas do Pompom.

Análises bioquímicas		
Análise	Intervalo de referência	Resultado
Ureia	13-33	21 mg/dL
Creatinina	0,9-1,9	0,4 mg/dL
ALT-GPT	0-105	86 U/L
Fosfatase Alcalina Total	0-123	81 U/L
Proteínas Totais	5,2-7,7	7,7 g/dL
Glucose	61-103	443 mg/dL

Para realizar um diagnóstico definitivo da DM, foi enviada uma amostra de sangue para um laboratório (DNATech) para mensurar a concentração de frutossamina sérica e para analisar a DGGR-lipase e averiguar a possibilidade de haver pancreatite. Foi efetuada uma colheita de urina por cistocentese (urianálise do tipo II e urocultura). Na tabela 18, é possível observar os resultados dos exames de diagnóstico.

Tabela 18 - Resultados dos exames de diagnóstico do Pompom.

Resultados dos exames de diagnóstico	
Análise	Resultado
Frutosamina Sérica	776 $\mu\text{mol/L}$ (190-370 $\mu\text{mol/L}$)
DGGR-Lipase	17,7 U/L (≤ 26 U/L)
Urina Tipo II	Ausência de cristais, cilindros, cetonas, leucócitos e eritrócitos; Presença de glicosúria (1000 mg/dL); Densidade (1,030); pH (6)
Urocultura	Negativa

Diagnóstico Definitivo

Diabetes mellitus

Tratamento

Foi recomendado, iniciar dieta dietética com ração para gatos diabéticos e se fosse necessário, com uma seringa forçar a alimentação com comida húmida de diabéticos. Caso deixasse de comer por completo, seria necessário ficar internado.

Procedeu-se à explicação pormenorizada aos tutores, sobre o tratamento da insulinoaterapia. Foi recomendado regressar ao CVS na semana seguinte para realizar a primeira CGS após dar início à insulinoaterapia com a insulina PZI, numa dose de 0,3 UI/kg BID, administrada SC, após alimentação.

Acompanhamento do caso/Evolução

Na semana seguinte o pompom regressou ao CVS para realizar a primeira CGS. Segundo os donos, iniciaram a dieta diabética com a ração *Hill's Prescription Diet m/d Diabetes care*® numa dose diária de manutenção de peso de 60 gramas.

A mensuração da GS foi feita através da utilização do glucómetro Wellion CALLALight® (Figura 5), medida de 2 em 2 horas (8-18 horas). De acordo com os tutores, o pompom comeu metade da dose diária de ração em casa. Às 8 horas fez-se a medição da GS e de seguida administrou-se pela primeira vez a insulina PZI, numa dose 0,3 UI/kg.



Figura 5 - Glucómetro Wellion CALLALight®, utilizado no CVS para as mensurações das glicemias do Pompom (fotografia gentilmente cedida pelo CVS).

No gráfico 5, é possível observar uma GS pré-administração de 410 mg/dL e um nadir de 333 mg/dL que ocorreu cerca de 6 horas após a administração de insulina. Foi recomendado voltar na semana seguinte para realizar uma nova CGS.

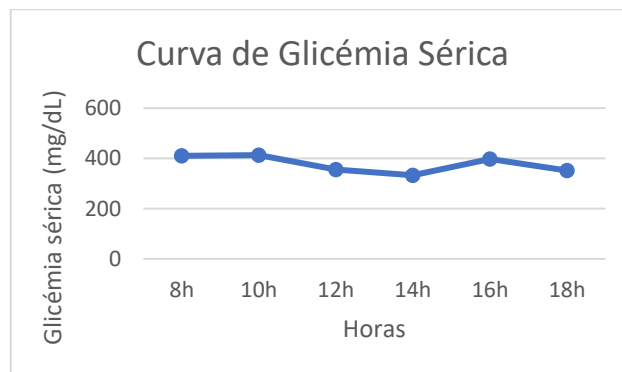


Gráfico 5 – Primeira curva de glicémia do Pompom relativa à administração de 0,3 UI/kg de Prozinc.

Na semana seguinte, o pompom regressou ao CVS, para realizar a segunda CGS. Segundo os tutores andava com perda de apetite, não comendo assim a dose de ração diária recomendada. Foi realizado um exame de estado geral e estava tudo dentro dos parâmetros normais. A CGS apresentava uma GS pré-administração de 399 mg/dL e um nadir de 315 mg/dL que ocorreu cerca de 10 horas após a administração de insulina, sendo necessário aumentar a dose de insulina para 0,5 UI/kg. Foi recomendado realizar uma nova CGS em 2 semanas.

Passado um mês, regressou para mais uma CGS, onde foi realizado um exame de estado geral, em que se notou que perdeu 200 gramas (3,9 kg) mas de resto apresentava-se normal. A CGS apresentava uma GS pré-administração de 399 mg/dL e um nadir de 285 mg/dL que ocorreu cerca de 8 horas após a administração de insulina, sendo necessário aumentar a dose para 0,8 UI/kg. Foi recomendado realizar uma nova CGS em 2 semanas.

No final do quinto mês de insulinoterapia, regressou ao CVS para uma consulta de urgência. Segundo os tutores, o pompom andava muito prostrado e sem comer, não sabiam dizer há quanto tempo. Não havia histórico de vômitos nem diarreia e foi confirmado que continuaram a dar a insulina na dose correta (0,8 UI/kg). Não realizavam CGS de controlo há pelo menos 2 meses.

Foi realizado um exame de estado geral, onde foi possível observar perda de peso (440 gramas), uma temperatura retal de 38,4 °C, TRC <2 segundos, FC de 161 bpm e pulso femoral presente, bilateral, forte, síncrono e simétrico. Apresentava mucosas rosadas e húmidas e grau de desidratação de 8% (Davis, H. *et al.*, 2013). A auscultação pulmonar apresentava presença de murmúrio vesicular bilateral. A auscultação cardíaca não apresentava sopros ou arritmias. Não apresentou desconforto durante a palpação abdominal. Também se procedeu à colheita de sangue da veia jugular para realizar análises bioquímicas e Ionograma. Por cistocentese recolheu-se urina para realização de urianálise do tipo II. O resultado da urianálise mostrou presença de sedimento ativo, presença de cetonúria (40 mg/dL), proteinúria e leucocitúria.

Ficou internado durante três dias por suspeita de ITU e CAD, para controlo de eletrólitos e rehidratação. O orçamento dos tutores não permitiu a realização de uma urocultura para confirmar a suspeita de ITU. O protocolo de actrapid ficou suspenso de acordo com a evolução do estado clínico do pompom.

Apesar de apresentar sinais clínicos compatíveis com CAD, o pompom apresentava uma suspeita de ITU, iniciando-se assim, fluidoterapia com Lactato de Ringer® mais suplementação com cloreto de potássio (KCl) (40 mEq), visto que de acordo com as primeiras análises bioquímicas realizadas (tabela 19), foi possível observar hiponatremia moderada, hipocalémia moderada, hipoclorémia ligeira, creatinina ligeiramente baixa e um aumento acentuado da glucose (310 mg/dL).

Durante o internamento, foi mantida a dieta diabética com Hill's® e o protocolo de insulinoterapia com a insulina PZI (0,8 UI/kg). Foram realizados vários Ionogramas de controlo dos eletrólitos (sódio, potássio e cloro), foi administrado Amoxicilina + Ácido clavulânico (Betamox®) na dose de 8,75 mg/kg IV três vezes ao dia (TID) pela suspeita de ITU e foi mensurada a GS ao longo dos dias de internamento (tabela 22).

No segundo dia de internamento, os valores do ionograma (tabela 20) apresentavam uma hiponatremia ligeira e uma hipocloremia ligeira. No geral apresentou melhorias em relação

ao primeiro dia de internamento, sendo que comeu por vontade própria apesar de ter sido pouca quantidade de comida.

Tabela 19 - Análises Bioquímicas e Ionograma do Pompom primeiro dia de internamento.

Análises bioquímicas		
Análise	Intervalo de referência	Resultado
Sódio	144-162	133 mmol/l
Creatinina	0,9-1,9	0,7 mg/dL
Potássio	3-5	1,8 mmol/l
Cloro	117-123	115 mmol/l
Glucose	61-103	310 mg/dL

Tabela 20 - Ionograma do Pompom segundo dia de internamento.

Ionograma		
Análise	Intervalo de referência	Resultado
Sódio	144-162	139 mmol/l
Potássio	3-5	3,1 mmol/l
Cloro	117-123	114 mmol/l

Tabela 21 - Ionograma do Pompom terceiro dia de internamento.

Ionograma		
Análise	Intervalo de referência	Resultado
Sódio	144-162	137 mmol/l
Potássio	3-5	3,6 mmol/l
Cloro	117-123	118 mmol/l

Tabela 22 - Valores da GS durante os três dias de internamento.

Mensurações da GS		
	Horas	Valores da GS (mg/dL)
Dia 1	14h	310
	20h	223
	24h	255
Dia 2	8h	184 (jejum)
	14h	94
	16h	163
	20h	259 (antes de PZI)
Dia 3	8h	376 (jejum)
	14h	346

No terceiro dia de internamento, já se encontrava a comer bem e de acordo com último Ionograma (tabela 21) realizado nessa manhã, os valores estabilizaram, apresentando pequenas alterações. Procedeu-se à alta clínica com indicação de manter a dieta da Hill's® para pacientes diabéticos, administrar Clavudale® 50 mg, um comprimido PO BID, durante seis dias, administrar PZI na dose de 0,8 UI/kg SC BID (até indicação contrária) e recomendou-se uma consulta de reavaliação uma semana após a alta, para repetir o ionograma e realizar uma nova CGS de controlo.

Passado 3 semanas, regressou ao CVS para reavaliação. Segundo os tutores, o pompom estava com apetite e ativo em casa. Aumentou de peso, ganhou 900 gramas (4,3 kg). No gráfico 6, é possível observar uma GS pré-administração de 412 mg/dL e um nadir de 71 mg/dL que ocorreu cerca de 6 horas após a administração de insulina. Como apresentou um nadir baixo, foi necessário baixar a dose de insulina para 0,5 UI/kg.

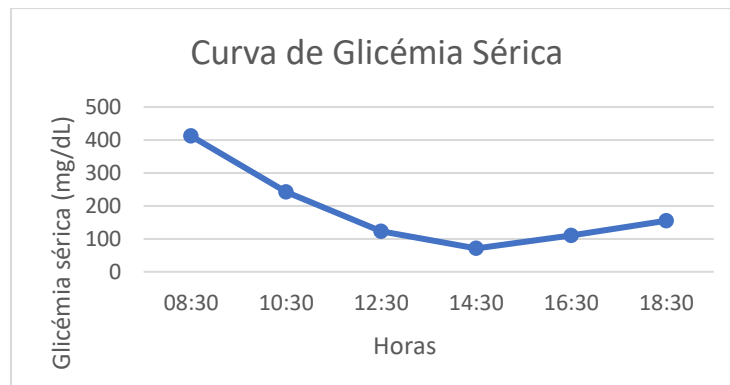


Gráfico 6 - Curva de glicémia do Pompom relativa à administração de 0,8 UI/kg de Prozinc.

Caso Clínico III

Identificação do Paciente

O “Xuxu”, é um felídeo *indoor*, macho e castrado de raça europeu comum, com 6,8 kg e com 12 anos de idade. Cohabita com mais dois gatos em casa. Tem a vacinação e desparasitação em dia. A tutora afirma que nenhum dos gatos tem o vírus da imunodeficiência felina (FIV) nem o vírus da leucemia felina (Felv). Come ração para perda de peso (Advance Veterinary Diets Weight Balance).

História clínica e Motivo de Consulta

Em 2018 teve histórico de obstrução urinária e ITU, onde ficou internado para realizar algaliação e lavagens vesicais. Como tratamento para a ITU fez Clavudale 250 mg, meio

comprimido (1/2) BID, durante 21 dias, Famotidina 10 mg SID, meio comprimido (1/2) durante 8 dias e Calmurofel, uma cápsula SID, durante 15 dias.

Em setembro de 2021 foi ao CVS devido ao facto de os tutores notarem que no último mês perdeu muito peso (tinha quase 9 kg inicialmente) e estava com perda de apetite. Também notaram que andava a urinar mais e a beber mais água (PU/PD). Não havia histórico de vômitos nem diarreia.

Exame Físico/Exame físico geral

Na realização do exame físico, foi possível observar que se encontrava alerta e responsivo, com uma CC 5/5, temperatura retal 39,0 °C, TRC <2 segundos, FC de 141 bpm e pulso femoral presente, bilateral, forte, síncrono e simétrico. Apresentava mucosas rosadas e húmidas, grau de desidratação <5%, presença de cálculo dentário/halitose ligeiro e seborreia seca generalizada ligeira. A auscultação pulmonar apresentava presença de murmúrio vesicular bilateral. A auscultação cardíaca não apresentava sopros ou arritmias. Não apresentou desconforto durante a palpação abdominal e não se detetou massas ou organomegalias palpáveis.

Lista de Problemas

Hiporexia, perda de peso, obesidade, PU/PD, halitose ligeira, seborreia seca generalizada ligeira.

Diagnósticos Diferenciais

Diabetes mellitus, pancreatite, hipertiroidismo, doença renal.

Exames complementares de diagnóstico

Foi realizado um hemograma (tabela 23) e análises bioquímicas (tabela 24). O hemograma não apresentou alterações dignas de registo e as análises bioquímicas apenas se registou um aumento acentuado da glucose, >450 mg/dL (61-103 mg/dL).

Tabela 23 -Hemograma do xuxu.

Hemograma		
Análise	Intervalo de referência	Resultado
Leucócitos	5,5-19,5	11,4 x 10 ³ /L
Linfócitos	1,5-7,0	3,1 x 10 ³ /L
Monócitos	0-1,9	0,6 x 10 ³ /L
Granulócitos	2,1-15	7,7 x 10 ³ /L
Monócitos %	0-5	5 %
Linfócitos %	12-45	26,8 %
Eosinófilos %	0-4	4 %
Granulócitos %	35-85	67,5 %
Glóbulos Vermelhos	5-10	7,31 x 10 ⁶ /L
Hemoglobina	9,3-15,3	11,6 g/dL
Hematócrito	30-45	37 %
Volume Corpuscular Médio (MCV)	39-55	50,7 fL
Hemoglobina Corpuscular Média (MCH)	13-17	15,8 pg
Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (MCHC)	30-36	31,3 g/dL
Distribuição dos eritrócitos (RDW)	14-18	17,3 %
Plaquetas	100-514	365 x 10 ³ /L

Tabela 24 - Análises Bioquímicas do xuxu.

Análises bioquímicas		
Análise	Intervalo de referência	Resultado
Ureia	13-33	26 mg/dL
Creatinina	0,9-1,9	0,9 mg/dL
ALT-GPT	0-105	34 U/L
Fosfatase Alcalina Total	0-123	78 U/L
Proteínas Totais	5,2-7,7	7,7 g/dL
Glucose	61-103	>450 mg/dL

Para realizar um diagnóstico definitivo da DM, foi enviada uma amostra de sangue para um laboratório (DNATech) para mensurar a concentração de frutossamina sérica e para analisar a DGGR-lipase e averiguar a possibilidade de haver pancreatite. Foi efetuada uma colheita de

urina por cistocentese (urianálise do tipo II). Na tabela 25, é possível observar os resultados dos exames de diagnóstico.

Tabela 25 -Resultados dos exames de diagnóstico do Xuxu.

Resultados dos exames de diagnóstico	
Análise	Resultado
Frutosamina Sérica	457 $\mu\text{mol/L}$ (190-370 $\mu\text{mol/L}$)
DGGR-Lipase	28,1 U/L (≤ 26 U/L)
Urina Tipo II	Ausência de cristais, cilindros, cetonas, leucócitos e eritrócitos; Presença de glicosúria (1000 mg/dL); Densidade (1,015); pH (6,5); Sem sedimento urinário

Diagnóstico Definitivo

Diabetes mellitus e pancreatite.

Tratamento

Foi recomendado iniciar manejo dietético, com ração para diabéticos e iniciar a insulinoaterapia com a insulina PZI, numa dose de 0,2 UI/kg BID, administrada SC, após alimentação. O guia de tratamento, a insulinoaterapia e as medições da GS foram explicadas aos tutores, como também foi pedido para adquirirem um glucómetro para terem em casa.

Acompanhamento do caso/Evolução

Passado duas semanas de insulinoaterapia, o xuxu regressou ao CVS para realizar a sua primeira CGS. Segundo os donos, iniciaram a dieta diabética com a ração *Purina Pro Plan Veterinary Diets Feline DM ST/OX Diabetes Management*®, numa dose diária de 45 gramas. Aumentou 200 gramas desde a última consulta (7 kg).

A mensuração da GS foi feita através da utilização do glucómetro Wellion CALLAlight® (Figura 6), medida de 2 em 2 horas (8-18 horas). Às 7 horas os donos deram metade da dose diária da ração e de seguida administraram a insulina PZI numa dose 0,2 UI/kg SC em casa e não conseguiram medir a GS pré-administração, sendo que foi medida às 8 horas no CVS.



Figura 6 - Glucómetro Wellion CALLALight®, utilizado no CVS para as mensurações das glicemias do Xuxu (fotografia gentilmente cedida pelo CVS).

No gráfico 7, é possível observar a variação dos valores da GS durante um período de 10 horas. O nadir foi de 365 mg/dL, que ocorreu cerca de 5 horas após a administração de insulina. Ao longo das últimas duas semanas os tutores notaram melhorias, sendo que já apresentava uma PU/PD menos evidente. Aumentou-se a dose para 0,3 UI/kg.

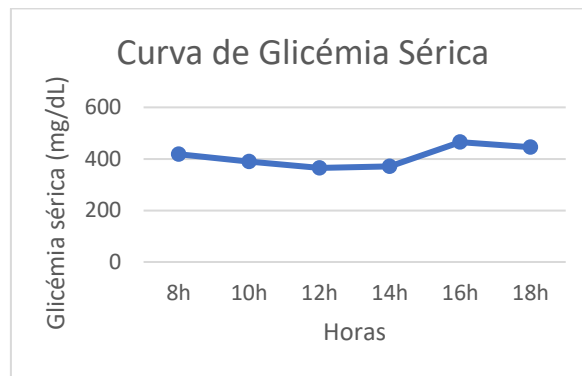


Gráfico 7 – Primeira curva de glicémia do Xuxu relativa à administração de 0,2 UI/kg de Prozinc.

Durante os dois meses seguintes o xuxu engordou 400 gramas de peso (7,2 kg). Os tutores cumpriram sempre com o plano de tratamento, administravam a insulina em casa às 7 horas da manhã depois da alimentação e vinham deixar o xuxu para realizar as CGS de controlo. De acordo com as CGS realizadas, apresentou valores elevados de GS (>300 mg/dL), sendo que foi necessário ir se aumentando a dose de insulina gradualmente para uma dose de 0,6 UI/kg.

Foi recomendado realizar uma ecografia abdominal para tentar apurar outras possíveis causas que pudessem levar à insulinoresistência. Na ecografia abdominal foi possível observar, rins normodimensionados, com alguma hiperecogenicidade difusa do córtex renal, mantendo boa diferenciação corticomedular. O trato gastrointestinal, fígado e a vesícula biliar não apresentaram alterações dignas de registo. O lobo esquerdo pancreático apresentava uma ligeira reatividade à gordura peripancreática.

No terceiro mês de insulinoaterapia, engordou 250 gramas (7,45 kg). Segundo os tutores, quando o xuxu não comia muito não lhe administravam a insulina e já não apresentava PU/PD. De acordo com o gráfico 8, é possível observar um nadir baixo, de 69 mg/dL, sendo necessário baixar a dose para 0,1 UI/kg.

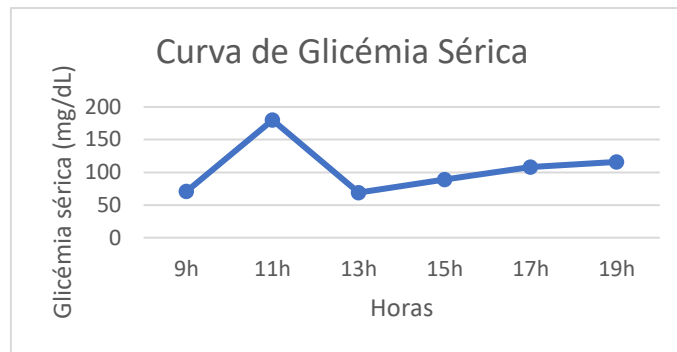


Gráfico 8 - Curva de glicémia do Xuxu relativa à administração de 0,6 UI/kg de Prozinc.

Durante o quarto mês de insulinoaterapia, o xuxu esteve bem-disposto em casa, sem presença de sinais clínicos e perdeu 130 gramas (7,32 kg). Segundo o gráfico 9 os valores da GS mantiveram-se estáveis, com um nadir de 117 mg/dL sugerindo um possível início de remissão diabética. Foi recomendado suspender a insulinoaterapia e repetir a curva em 1-2 meses para avaliar a evolução. Manteve apenas a ração diabética.

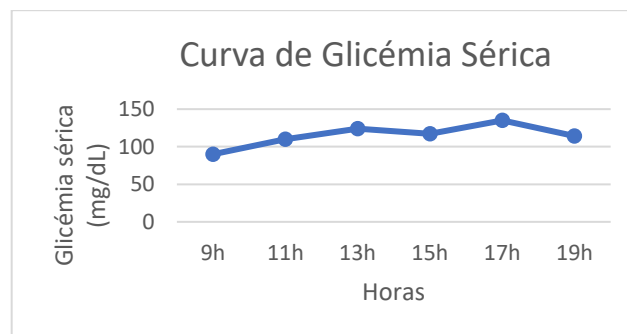


Gráfico 9 - Curva de glicémia do Xuxu relativa à administração de 0,1 UI/kg de Prozinc.

No nono mês, o xuxu deu entrada no CVS para uma consulta de urgência, por perda de apetite e prostração à pelo menos uma semana. De acordo com os tutores estiveram de férias durante três semanas e o xuxu ficou ao cuidado de uma sobrinha que deixou a comida sempre à discrição, apesar de ser comida diabética. Não acharam que havia PU/PD, as fezes estavam normais e não havia presença de vômitos. Com o glucómetro que tinham em casa mediram a glucose e estava a 400 mg/dL.

Na realização do exame físico, o xuxu encontrou-se ativo, alerta e a ronronar, notou-se um abdómen ligeiramente dilatado e perdeu 415 gramas desde a última consulta. Fez-se a colheita de sangue para realizar análises bioquímicas e avaliar o valor da GS, que apresentou um valor de 445 mg/dL. Foi efetuada uma colheita de urina por cistocentese (urianálise do tipo II). A urianálise apresentava, glicosúria, proteinúria e leucocitúria. Não se realizou urocultura, nem se iniciou terapêutica para a possível ITU. Foi recomendado aos tutores administrarem 0,1 UI/kg SC de PZI.

No dia seguinte, os tutores fizeram a reavaliação por chamada telefónica, onde informaram que o xuxu já se encontrava mais ativo. Às 7 horas da manhã administraram novamente 0,1 UI/kg, após alimentação e realizaram a CGS em casa, mas só conseguiram medir a GS às 9 horas. De acordo com os seguintes valores de GS apresentados no gráfico 10, obteve um nadir de 196 mg/dL, sendo necessário manter a insulino-terapia com a mesma dose (0,1 UI/kg SC BID), até indicação contrária.

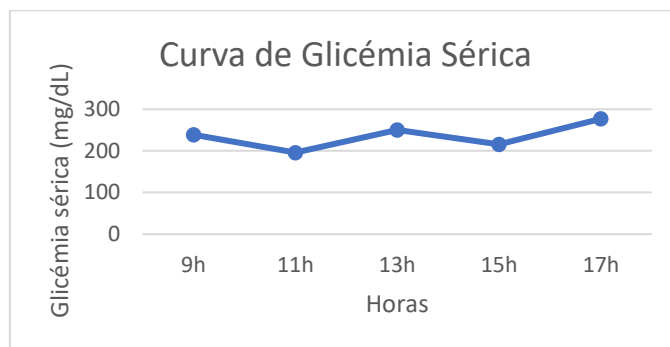


Gráfico 10 - Curva de glicémia do Xuxu relativa à administração de 0,1 UI/kg de Prozinc.

Capítulo V – Discussão

A DM é uma das doenças endócrinas mais comuns em gatos e ocorre principalmente em gatos machos castrados com 7 ou mais anos de idade (Reusch, 2015; O'Neill *et al.*, 2016; Jr. *et al.*, 2021). De acordo com a anamnese foi possível detetar vários fatores de risco para o desenvolvimento da DM, tais como, o facto de os três casos apresentarem idade superior a 7 anos e serem gatos machos castrados. A obesidade é um dos fatores adquiridos mais importantes no desenvolvimento da insulino-resistência (Bloom & Rand, 2014), ou seja, gatos obesos são duas a quatro vezes mais propensos a desenvolver diabetes do que gatos com uma condição corporal ideal (Clark & Hoenig, 2021), sendo o xuxu um gato obeso com quase 7 kg pode ter influenciado no desenvolvimento da DM.

O diagnóstico definitivo nos três casos foi atingido com facilidade, pois apresentavam sintomatologia clínica típica da DM. Os sinais clínicos mais comuns incluem poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso (Nelson & Reusch, 2014). Segundo a informação retirada da anamnese nenhum dos casos apresentou as quatro manifestações clínicas características da doença. As queixas apresentadas pelos tutores eram compatíveis com alguns dos sinais clínicos apresentados, como no caso do xuxu a presença de PU/PD e no caso do pompom apenas a presença de polidipsia. Os três casos apresentavam perda de peso e só o caso do mega é que apresentava polifagia.

Em gatos que apresentem sinais clínicos sugestivos de DM, é necessário excluir outras possíveis doenças que possam levar aos sinais clínicos apresentados, através da elaboração de uma lista de diagnósticos diferenciais. Devem realizar uma avaliação laboratorial completa, incluindo hemograma, perfil bioquímico, urianálise do tipo II e T4, para confirmar o diagnóstico, bem como para descartar outras doenças como, hipertiroidismo e DRC (Behrend, E. *et al.*, 2018; Cohn L.A. & Côté E., 2020). Nos três casos apresentados foi realizado um hemograma, onde nenhum apresentou alterações dignas de registo e análises bioquímicas, onde foi possível verificar que nenhum dos casos apresentava sinais de DRC, apenas apresentavam um aumento acentuado da glucose, indicando assim hiperglicemia (61-103 mg/dL) (Cohn L.A. & Côté E., 2020).

É importante identificar se está presente uma hiperglicemia patológica ou uma hiperglicemia associada ao *stress*. O doseamento da frutossamina sérica (190-370 $\mu\text{mol/L}$) faz parte do diagnóstico da DM (Cohn L.A. & Côté E., 2020) e pode ser utilizada para ajudar na monitorização de gatos diabéticos (Caney, 2013a). Nos três casos apresentados, todos apresentaram valores de frutossamina acima do intervalo de referência, o que já é suficiente para confirmar o diagnóstico da DM, apesar de ser importante descartar também outras causas que levem à insulinoresistência. A mensuração da frutossamina deve ser realizada a cada 3 a 6 semanas nos primeiros meses de estabilização e depois deve-se fazer uma reavaliação a cada 3 a 6 meses (Caney, 2013a). Nos três casos apresentados, apenas se fez o doseamento da frutossamina como parte do diagnóstico da DM, optando-se por realizar as CGS para monitorizar os valores da GS e ajustar as doses de insulina.

Uma das afeções a descartar é o hipertiroidismo, uma vez que gatos com mais de 7 anos de idade possuem sintomatologia semelhante à DM (perda de peso e polifagia), através do doseamento da hormona T4 total (Reusch, 2015; Behrend, E. *et al.*, 2018). Em nenhum dos três

casos foi descartada esta patologia, pois os tutores por contenção de custos optaram por não realizar.

Devido à alta prevalência de ocorrência de doenças concomitantes, incluindo a pancreatite, é necessário descartar possíveis causas de insulinoresistência (Sparkes *et al.*, 2015). A pancreatite pode levar ao desenvolvimento de diabetes transitória e permanente através da destruição e perda de células β , através da exacerbação ou indução de resistência periférica à insulina (Caney, 2013b). Esta está presente no momento do diagnóstico em 60% dos gatos diabéticos com base em achados bioquímicos e de imagiologia, embora poucos apresentem sinais clínicos (Gottlieb & Rand, 2018). Como os sinais clínicos são muito inespecíficos com letargia e anorexia predominantes, seguidas de vômitos e dor abdominal, é importante realizar uma ecografia abdominal e exames laboratoriais (Krasztel *et al.*, 2021). O teste laboratorial mais sensível e específico atualmente disponível para a pancreatite felina é a concentração sérica da fPLI (Reusch, 2015). Atualmente a DGGR-lipase tem vindo a demonstrar sensibilidade e especificidade semelhante à fPLI, devendo assim ser considerada no diagnóstico de pancreatite (Oppliger *et al.*, 2013; Oppliger *et al.*, 2016). A fPLI tem custos relativamente elevados e os resultados demoram entre 1 a 3 dias, em comparação com a DGGR-lipase, que tem um preço mais acessível e disponibilidade quase imediata dos resultados (Krasztel *et al.*, 2021).

De acordo com um estudo de Oppliger *et al.*, (2016), a DGGR-lipase até ao momento tem sido reportada como tendo uma moderada a elevada sensibilidade (entre 37-67%) e especificidade (entre 63-100%), comparando com o Spec fPL, que tem uma sensibilidade entre 42-61% e especificidade entre 55-100%. Em vez da fPLI, foi realizada a DGGR-lipase, por apresentar menos custos adicionais para os tutores. O mega foi o único que apresentou claramente um valor superior ao intervalo de referência (45,7 U/L), indicando pancreatite apesar de não apresentar dor à palpação nem alterações de relevância a nível ecográfico e não apresentar sinais clínicos compatíveis com a pancreatite. O tratamento da pancreatite passou pelo diagnóstico e tratamento da DM, sendo esta uma comorbilidade (Forman *et al.*, 2021).

Através da cistocentese, recolheu-se urina para realizar urinalise do tipo II, onde nos três casos foi possível verificar a presença de glicosúria (1000 mg/dL), sendo que, normalmente, não existe a presença de glucose na urina. A diluição ou a presença de glucose pode aumentar a suscetibilidade do trato urinário à colonização de organismos infecciosos, devido a uma diminuição da função bactericida dos neutrófilos, a uma imunidade celular anormal, a um

aumento da capacidade adesiva das células epiteliais da bexiga e a uma diminuição da atividade antibacteriana da urina (Bailiff *et al.*, 2006). Segundo o estudo de Mayer-Roenne *et al.*, (2007), determinou que as ITU são relativamente comuns em gatos com DM. Para diagnosticar uma ITU é necessário recolher a informação obtida pela anamnese, realizar um exame físico, urianálise, urocultura e teste de suscetibilidade a antibióticos para escolher a opção terapêutica mais adequada (Smee *et al.*, 2013). O tratamento com antimicrobianos, deve ser seguida de uma cultura de urina positiva e antibiograma, mas nem sempre é possível por restrições económicas dos tutores. São recomendadas opções de primeira linha, como por exemplo, a combinação de amoxicilina + ácido clavulânico (12,5-25 mg/kg PO TID) é uma boa escolha, pois tem um espectro de ação mais alargado (Weese *et al.*, 2011).

A urocultura é recomendada em todos os pacientes diabéticos, independentemente dos resultados da urianálise, já que uma ITU não pode ser descartada pela ausência de um sedimento urinário ativo (Behrend, E. *et al.*, 2018; Cohn L.A. & Côté E., 2020). O único caso que realizou urocultura foi o pompom, com resultado negativo descartando assim ITU, no início do diagnóstico da DM.

No caso do pompom, ficou internado no CVS por suspeita de ITU e CAD. Na urianálise realizada, apresentou a presença de sedimento ativo, presença de cetonúria, proteinúria e leucocitúria. Não foi realizada a urocultura para confirmar a suspeita de ITU devido a contenção de custos por parte dos tutores. Como tratamento, iniciou-se fluidoterapia com Lactato de Ringer® mais suplementação com cloreto de potássio (KCl) (40 mEq), por apresentar desidratação e depleção eletrolítica, manteve o protocolo de insulino terapia com a insulina PZI (0,8 UI/kg) e iniciou-se antibioterapia empírica com Amoxicilina + Ácido clavulânico IV TID.

No caso do pompom suspeitou-se ainda de CAD. A CAD é caracterizada por hiperglicemia, cetonemia ou cetonúria, desidratação e depleção eletrolítica (Jr. *et al.*, 2021). Ocorre também a presença de acidose metabólica, com pH sanguíneo < 7,35 e uma diminuição de bicarbonato (<20 mEq/ml) (Niessen *et al.*, 2022). O pompom apresentava alguns sinais clínicos compatíveis com CAD, como, hiperglicemia, cetonúria, desidratação, depleção eletrolítica, prostração e anorexia. Quando existe suspeita de CAD (desequilíbrios ácido-base), deve-se analisar os eletrólitos através da realização de um ionograma e a confirmação é feita com o auxílio da gasometria sanguínea, pela determinação de bicarbonato e pH sanguíneo (DiBartola, 2012), o que não se realizou. O protocolo de tratamento passa por corrigir os desequilíbrios eletrolíticos e ácido-base, restaurar a hidratação e administrar insulina para

reduzir as concentrações de cetona e glucose (Zeugswetter *et al.*, 2021). A componente mais importante é a administração e monitorização da fluidoterapia IV, sendo que qualquer solução cristalóide isotónica pode ser utilizada (Koenig, 2009). As soluções isotónicas tamponadas balanceadas, como o Plasma-Lyte A pH 7,4 ou o Normosol-R pH 7,4 são preferidas pois corrigem a acidemia de forma eficaz e contêm tampões de acetato e gluconato que são metabolizados pelo músculo esquelético (Rudloff, 2017). A fluidoterapia pode contribuir para uma diminuição na concentração de glucose no sangue, melhorando assim a perfusão renal e diminuir a concentração das hormonas contrarreguladoras, principalmente o glucagon. É importante corrigir e monitorizar os distúrbios eletrolíticos, com suplementação se necessário. A hiperglicemia é corrigida através da insulino-terapia, com administração de insulina regular IV (em CRI) ou IM. Se administração for IV a GS é medida a cada 2 horas e se administração for IM a insulina é administrada a cada hora e a GS é medida também a cada hora (Koenig, 2009).

O tratamento da DM em gatos é baseado na administração de insulina juntamente com a modificação da dieta (Zoran & Rand, 2013). O objetivo é a ausência de sinais clínicos, mantendo um peso estável (Behrend, E. *et al.*, 2018). No início do tratamento, nos três casos foi recomendado iniciar manejo diatéutico, com alteração da dieta atual para uma dieta para diabéticos. O mega iniciou o manejo diatéutico com a ração *Virbac Veterinary HPM Weight Loss & Diabetes WI*®, o pompom com a ração *Hill's Prescription Diet m/d Diabetes care*® e o xuxu com ração *Purina Pro Plan Veterinary Diets Feline DM ST/OX Diabetes Management*®. Estas rações fornecem quantidades adequadas de proteínas e hidratos de carbono, uma restrição de gordura e um controlo de calorias (Behrend, E. *et al.*, 2018).

Existem muitas formulações de insulina disponíveis em todo o mundo, algumas especificamente licenciadas para gatos, que podem ser utilizadas para controlar a DMF com segurança e eficácia (Sparkes *et al.*, 2015). Foram apresentadas aos tutores as várias opções de insulina disponíveis, com as suas respetivas vantagens e desvantagens. A insulina Glargina, é a mais utilizada em gatos por ter uma duração de ação adequada (Linari *et al.*, 2021). Vários estudos demonstraram que a glargina é eficaz para controlar os níveis de GS em gatos diabéticos e alcançar bons resultados nas taxas de remissão (Roomp & Rand, 2013). Nos três casos a insulina escolhida para iniciar o protocolo foi a PZI, por ser uma insulina de ação prolongada (duração entre 8-24 horas). De acordo com a *American Animal Hospital Association*, a dose recomendada para esta insulina é uma dose inicial de 1–2 UI/gato BID (Behrend, E. *et al.*, 2018)

ou 0,2 a 0,5 UI/kg BID (Sparkes *et al.*, 2015). Nos três casos apresentados, os tutores aceitaram bem o protocolo da insulinoterapia. Como opção de tratamento existem os hipoglicemiantes orais, sendo que estes não são recomendados nem considerados apropriados para uso a longo prazo (Clark & Hoenig, 2021).

A única maneira de saber como alterar de forma correta uma dose de insulina é a realização de uma CGS. Uma CGS deve estabelecer a duração do efeito da insulina e o valor de GS mais baixo, o pico de atividade (nadir) (Knies *et al.*, 2022). O objetivo da monitorização no primeiro dia de insulinoterapia é apenas identificar se ocorre hipoglicemia. Após a administração de insulina, deve-se medir a GS a cada 2 horas em gatos que utilizam PZI durante um período de 10 a 12 horas (Behrend, E. *et al.*, 2018). Relativamente à primeira CGS realizada no caso do mega e do pompom a GS foi medida de 2 em 2 horas, durante um período de 10 horas (8-18 horas), apesar que uma CGS se possa realizar durante um período de 12 horas. A CGS deve ser realizada ao fim de 7 a 14 dias para estabilização dos níveis de insulina e com base nos valores de nadir, ajusta-se as doses de insulina. O objetivo não é necessariamente normalizar a GS, mas manter a GS abaixo do limiar renal (250-300 mg/dL). Em gatos, o maior valor da GS deve estar próximo de 300 mg/dL e é importante averiguar se a insulina conseguiu reduzir a GS e há quanto tempo é que esta é controlada (Behrend, E. *et al.*, 2018).

A utilização de insulina pode causar hipoglicemia (Cohn L.A. & Côté E., 2020), que é definida como uma medição de GS <60 mg/dL (Niessen *et al.*, 2022) e pode ocorrer por sobredosagem de insulina exógena ou incorreto manuseamento (Morgan *et al.*, 2018). No caso do mega, de acordo com o gráfico 4, é possível observar um nadir baixo (46 mg/dL) e valores baixos de GS, indicando hipoglicemia. Os sintomas clínicos podem variar dependendo do grau de hipoglicemia (George, 2020), mas o mega não apresentava sintomatologia. De acordo com os donos o mega andava com perda de apetite, não comendo assim a dose diária de ração necessária, mas continuaram a dar insulina na dose de 0,8 UI/kg BID, podendo ter ocorrido assim sobredosagem de insulina. Quando ocorre hipoglicemia a dose de insulina deve ser reduzida em 50% (Sparkes *et al.*, 2015; Behrend, E. *et al.*, 2018), posto isto diminuiu-se a dose para 0,5 UI/kg.

A obtenção de uma CGS em casa é recomendada em gatos, devido à possibilidade de ocorrer hiperglicemia de *stress* em ambiente hospitalar (Rand *et al.*, 2013). O mega mostrou ser um gato desconfiado e nervoso durante a manipulação para as mensurações da GS, foi então recomendado aos tutores a realizarem as CGS em casa para reduzir o *stress* associado, mas não

lhes era possível de realizar por falta de tempo. Os valores elevados das CGS realizadas no CVS podem ter sido influenciados pelo *stress* associado à manipulação. Relativamente aos casos do pompom e do xuxu, são gatos amigáveis, pelo que foi recomendado realizar as CGS no hospital. A obtenção de uma CGS em casa pode ser difícil de realizar, por isso como opção existem os CGMs, que fornecem informações quase contínuas sobre as concentrações de glucose (Behrend, E. *et al.*, 2018). O *FreeStyle Libre*® é um sistema de monitorização instantâneo de glucose, que mede a GI a cada minuto, sendo que o sensor é fácil de colocar e é adequado até 14 dias de utilização, podendo ajudar a identificar problemas que ocorrem durante a noite, como a hipoglicemia (Knies *et al.*, 2022).

A remissão diabética é o resultado ideal do tratamento, para que tal aconteça é necessário alcançar um bom controlo glicémico dentro de seis meses após o diagnóstico (Cohn L.A. & Côté E., 2020). Na maioria dos casos é possível tratar a DM, desde que haja um trabalho de equipa entre os tutores e a equipa veterinária. O prognóstico é favorável, mas vai depender do compromisso dos tutores em tratar a doença, de um bom controlo glicémico e da prevenção de complicações crónicas associadas ao estado diabético (Behrend, E. *et al.*, 2018; Jr. *et al.*, 2021). As maiores taxas de remissão relatadas foram de estudos utilizando a insulina glargina ou detemir, ambas BID juntamente com dietas com baixo teor de hidratos de carbono (Clark & Hoenig, 2021).

De acordo com Rand & Gottlieb, (2017), a presença de neuropatia diabética no início do diagnóstico da DM, está associada a uma diminuição da probabilidade de atingir remissão diabética e apesar da implementação de um protocolo intensivo para obter um bom controlo glicémico, 79% dos gatos não atingem a remissão. Como a neuropatia só aparece mais tarde no decorrer da doença, é provável que estes gatos tenham DM crónica, associada a uma maior lesão das células β . Ainda não existe uma terapia específica na atualidade, sendo que o importante é obter um bom controlo glicémico que poderá melhorar os sinais clínicos, ou seja, a postura plantígrada (Nelson, 2014; George, 2020). No caso do mega, ao fim de quatro meses de insulínoterapia e apesar de não haver um controlo glicémico adequado por parte dos tutores, foi possível reverter a postura plantígrada. A remissão diabética, provavelmente não vai ser possível de se obter devido a uma deteção tardia da patologia, sendo que este já apresentava neuropatia diabética. Atualmente o mega continua com a insulínoterapia juntamente com a dieta diabética e continua com a realização das CGS para fazer os ajustes necessários na dose de insulina com o objetivo de atingir um controlo glicémico aceitável.

No caso do pompom, os tutores cumpriram com a administração de insulina, não apresentando dificuldades na administração da mesma, mas não cumpriram com a realização de várias curvas de controlo. Posto isto, não foi possível obter um controlo glicémico adequado. De acordo com a última CGS realizada, o pompom apresentou um nadir baixo (71 mg/dL), indicando assim que a diabetes não está controlada. Atualmente, o pompom deixou de vir ao CVS para realizar as CGS de controlo, sendo que o seu estado clínico é desconhecido.

Relativamente ao caso do xuxu, iniciou-se logo a insulino-terapia com uma insulina de longa ação, uma dieta baixa em hidratos de carbono, fez-se medições frequentes da GS no CVS, onde foram realizados os ajustes necessários da dose de insulina com o objetivo de alcançar níveis normais ou perto do normal da GS. Ao fim de três meses de insulino-terapia já apresentava um nadir <150 mg/dL, sendo que se foi baixando a dose de insulina para 0,1 UI/kg. No quarto mês optou-se por suspender a insulino-terapia devido à ausência de sinais clínicos da doença, a valores estáveis da GS (<180 mg/dL) e um nadir entre 80-150 mg/dL (Behrend, E. *et al.*, 2018), mantendo apenas a dieta diabética indicando assim um possível início de remissão (Sparkes *et al.*, 2015). Na maioria das vezes os sinais clínicos melhoram ou desaparecem após a manutenção da GS <270 mg/dL (Cohn L.A. & Côté E., 2020). Para confirmar se atingiu a remissão diabética foi sugerido aos tutores, a realizarem uma CGS em 1-2 meses, sendo que se a euglicemia for mantida durante 2 a 4 semanas sem insulino-terapia, o xuxu provavelmente alcançou a remissão diabética. Foi recomendado aos tutores a manterem uma boa monitorização, tendo em atenção à recorrência dos sinais clínicos (Sparkes *et al.*, 2015).

A taxa de recaída é de aproximadamente 30% (Cohn L.A. & Côté E., 2020). Ao fim de cinco meses, o xuxu teve uma recaída, sendo necessário reintroduzir a insulino-terapia numa dose baixa de 0,1 UI/kg. De acordo com a anamnese recolhida, durante esse período não houve um controlo rigoroso nas doses diárias da ração. Na urianálise realizada, existia a presença de glicosúria, que possivelmente se desenvolveu quando a concentração de GS excedeu aproximadamente os 250-300 mg/dL (Behrend, E. *et al.*, 2018), devido a um mau controlo glicémico. Dever-se-ia ter realizado uma urocultura devido à presença de leucocitúria, indicando uma possível ITU, mas os tutores optaram por aguardar pela evolução do estado clínico do xuxu. No dia seguinte houve melhoria dos sinais clínicos, possivelmente pela reintrodução da insulino-terapia. Atualmente o xuxu não faz curvas de controlo no CVS já alguns meses, sendo que o seu estado clínico tem sido acompanhado por chamadas telefónicas entre os tutores e o médico veterinário, continuando assim a insulino-terapia e a dieta diabética.

Os tutores devem ser aconselhados a não tomar decisões sobre a dosagem de insulina sem autorização e aconselhamento do médico veterinário (Sparkes *et al.*, 2015). Existem vários problemas associados à DM como, a administração de insulina em casa e os tipos de seringas utilizadas, por esse motivo é importante demonstrar aos tutores como se administra a insulina, avaliar a técnica de administração e certificar o tipo de seringas utilizadas (Behrend, E. *et al.*, 2018). No caso do mega, durante o primeiro mês de insulino terapia houve alguma dificuldade por parte dos tutores na administração de insulina, sendo que as doses de insulina por vezes não eram administradas. A cooperação e o conhecimento sobre a doença e a boa comunicação entre os tutores e a equipa veterinária são essenciais (Cohn L.A. & Côté E., 2020), sendo que os tutores também não respeitavam as recomendações do médico veterinário, pois não administravam as doses recomendadas de insulina por acharem que a dose era demasiado elevada dando assim menos insulina. Todos estes fatores levam a um controlo glicémico inadequado.

Capítulo VI – Conclusão

A DM é uma das doenças endócrinas mais comuns em gatos e ocorre principalmente em gatos machos castrados, sendo que mais de 80% dos casos têm ≥ 7 anos no momento do diagnóstico. É importante ter em atenção a alguns fatores de risco, como a obesidade, a administração de glucocorticoides, pancreatite e pode ocorrer secundariamente a endocrinopatias.

Normalmente o diagnóstico desta doença atinge-se com facilidade, pois os gatos apresentam sintomatologia clínica típica da DM. O diagnóstico definitivo é obtido pela mensuração da frutamina, pela presença de hiperglicemia de jejum persistente e glicosúria, juntamente com sinais clínicos compatíveis com a doença.

Relativamente ao tratamento da DM em gatos, os objetivos passam pela resolução dos sinais clínicos juntamente com melhoria da qualidade de vida do paciente e dos tutores evitando possíveis complicações (hipoglicemia, neuropatia periférica e CAD). O tratamento passa pela administração de insulina juntamente com a alteração da dieta. A terapia dietética é uma parte muito importante do tratamento e deve ser realizada através de uma dieta com baixo teor de hidratos de carbono e rica em proteínas.

A monitorização da GS é realizada através da obtenção de uma CGS, sendo que é a única forma de saber como alterar de forma correta uma dose de insulina, devendo sempre ser

interpretadas de acordo com os sinais clínicos. A obtenção de uma CGS em casa é preferível em gatos, mas nem todos os tutores a conseguem realizar. Como opção existem os CGMs, que tem um sensor fácil de colocar e é adequado até 14 dias de utilização.

O manejo da DMF representa um desafio tanto para os tutores como para a equipa veterinária, sendo esta uma doença crónica e difícil de gerir. Posto isto, é de salientar a importância da educação, boa comunicação e apoio aos tutores durante o tratamento da DM, incluindo a importância da monitorização domiciliar.

A remissão diabética é o resultado ideal do tratamento, sendo que o prognóstico é favorável e vai depender de um bom controlo glicémico, da presença e reversibilidade de doenças concomitantes e da prevenção de complicações crónicas associadas ao estado diabético.

Referências Bibliográficas

- Anthony, L. M. (2013). Pancreatic islets. In *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*, (13th ed., pp. 418-420). McGraw-Hill.
- Bailiff, N., Nelson, R. M., Feldman, E. C., Westropp, J. L., Ling, G. V., Jang, S., & Kass, P. H. (2006). Frequency and Risk Factors for Urinary Tract Infection in Cats with Diabetes Mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(4), 850–855.
- Bazelle, J., & Watson, P. (2014). Pancreatitis in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(5), 395–406.
- 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.
- Bjornvad, C., & Hoelmkjaer, K. M. (2014). Management of obesity in cats. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 97.
- Bloom, C. A., & Rand, J. (2014). Feline Diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(3), 205–215.
- Caney, S. M. (2013a). Management of Cats on Lente Insulin. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 43(2), 267–282.
- Caney, S. (2013b). Pancreatitis and Diabetes in Cats. *Veterinary Clinics of North America-small Animal Practice*, 43(2), 303–317.
- 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.
- Cohn L.A. & Côté E. (2020) Section I: Diseases and disorders - Diabetes Mellitus. In *Clinical Veterinary Advisor: Dogs and Cats ed. (4th ed., pp. 251–255)*. Missouri: Elsevier
- Côté, E. (2011) Section I: Diseases and disorders - Diabetes Mellitus. In *Clinical Veterinary Advisor: Dogs and Cats ed. (2nd ed.)*. Missouri: Elsevier

- DiBartola, S. P. (2012). *Metabolic Acid-Base Disorders In Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice*. Missouri: Elsevier
- Feldman, E.C., Nelson, R.W., Reusch, C.E., Scott-Moncrieff, J.C.R. & Behrend, E.N. (2015). *Canine & Feline Endocrinology*. (4th ed.). Missouri: Elsevier.
- 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.
- Forman, M., Steiner, J. M., Armstrong, P. J., Camus, M. S., Gaschen, L., Hill, S. J., Mansfield, C. F., & Steiger, K. (2021). ACVIM consensus statement on pancreatitis in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(2), 703–723.
- Fu, Z., Gilbert, E. R., & Liu, D. (2013). Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes. *Current Diabetes Reviews*, 9(1), 25–53.
- George, L. (2020). Complications of diabetes mellitus in canine and feline patients. *The Veterinary Nurse*, 11(5), 218–222.
- Gottlieb S. & Rand J. (2018) Managing feline diabetes: current perspectives. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, Volume 9: 33–42.
- Hoelmkjaer, K. M., Spodsberg, E. H., & Bjornvad, C. R. (2015). Insulin detemir treatment in diabetic cats in a practice setting. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(2), 144–151.
- Holt, R. L., Gordon, J. M., & Ruaux, C. (2019). Immediate effect of transmucosal application of corn syrup or 50% dextrose solution on blood glucose concentrations in healthy dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 29(6), 630–634.
- Jr., F. S. W. K., Tilley, L. P., Sleeper, M. M., & Brainard, B. M. (2021). *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Canine and Feline* (7th ed.). Hoboken: Wiley-Blackwell.
- Kakar N. Kakar A. & Khan S. (2020). Classification, Etiology, Similarities and Management of Diabetes Mellitus in Canine and feline with respect to humans. 3.

- Kipperman B, Rogers B. (2012). Endocrinology. In: *Small Animal Internal Medicine for Veterinary Technicians and Nurses* (1st ed.). Wiley-Blackwell.
- Knies, M., Teske, E., & Kooistra, H. S. (2022). Evaluation of the FreeStyle Libre, a flash glucose monitoring system, in client-owned cats with diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24(8), e223–e231.
- Koenig, A. (2009). Hyperglycemic hyperosmolar syndrome. In Silverstein, D. C., & Hopper, K., *Small Animal Critical Care Medicine*. Missouri: Elsevier
- König, H. E. & Liebich H. G. (2014). Pâncreas. In *Anatomia dos Animais Domésticos: Texto e atlas colorido* (6th ed.). Stuttgart: Schattauer
- Krasztel, M. M., Czopowicz, M., Szaluś-Jordanow, O., Moroz, A., Mickiewicz, M., & Kaba, J. (2021). The Agreement between Feline Pancreatic Lipase Immunoreactivity and DGGR-Lipase Assay in Cats—Preliminary Results. *Animals*, 11(11), 3172.
- 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*, 24(2), 168–176.
- Link, K. P., & Rand, J. S. (2008). Changes in blood glucose concentration are associated with relatively rapid changes in circulating fructosamine concentrations in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(6), 583–592.
- Martin, G. J., & Rand, J. S. (2007). Control of diabetes mellitus in cats with porcine insulin zinc suspension. *Veterinary Record*, 161(3), 88–93.
- Mayer-Roenne, B., Goldstein, R. A., & Erb, H. N. (2007). Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9(2), 124–132.
- Michiels, L., Reusch, C. E., Boari, A., Petrie, G., Mandigers, P. J. J., Thollot, I. G., Rosenberg, D., Mooney, C. T., Bonfanti, U., Font, A. Q. I., Sparkes, A. C., Bewig, K., Clercx, C.,

- Jensen, A. L., & Horspool, L. J. (2008). Treatment of 46 cats with porcine lente insulin – a prospective, multicentre study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(5), 439–451.
- Montefusco, F., & Pedersen, M. L. (2015). Mathematical modelling of local calcium and regulated exocytosis during inhibition and stimulation of glucagon secretion from pancreatic alpha-cells. *The Journal of Physiology*, 593(20), 4519–4530.
- Morgan, R. K., Cortes, Y., & Murphy, L. (2018). Pathophysiology and aetiology of hypoglycaemic crises. *Journal of Small Animal Practice*, 59(11), 659–669.
- Mozel S. Szymanczyk S. Krzysiak M. Puzio I. Zacharko-Siembida A. & Arciszewski M.B. (2020) Immunohistochemical study on the expression of biologically active substances in the endocrine pancreas of the European bison. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 23: 333–40.
- Nelson, R. E., Henley, K., & Cole, C. (2009). Field Safety and Efficacy of Protamine Zinc Recombinant Human Insulin for Treatment of Diabetes Mellitus in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(4), 787–793.
- 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.
- Nelson, R.W. (2014). Disorders of the endocrine pancreas. In R.W. Nelson & C.G. Couto (Eds.), *Small Animal Internal Medicine*. (5th ed., pp. 777-823). Missouri: Elsevier
- Niessen, S. J., Bjornvad, C., Church, D. B., Davison, L., Esteban-Saltiveri, D., Fleeman, L. M., Forcada, Y., Fracassi, F., Gilor, C., Hanson, J., Herrtage, M., Lathan, P., Leal, R. O., Lose, A., Reusch, C., Schermerhorn, T., Stengel, C., Thoresen, S., & Thuroczy, J. (2022). Agreeing Language in Veterinary Endocrinology (ALIVE): Diabetes mellitus - a modified Delphi-method-based system to create consensus disease definitions. *The Veterinary Journal*, 289, 105910.

- O'Brien, M. A. (2010). Diabetic Emergencies in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(2), 317–333.
- Oppliger, S., Hartnack, S., Riond, B., Reusch, C. E., & Kook, P. H. (2013). Agreement of the Serum Spec fPL™ and 1,2-O-Dilauryl-Rac-Glycerol-3-Glutaric Acid-(6'-Methylresorufin) Ester Lipase Assay for the Determination of Serum Lipase in Cats with Suspicion of Pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(5), 1077–1082.
- Oppliger, S., Hilbe, M., Hartnack, S., Zini, E., Reusch, C. E., & Kook, P. H. (2016). Comparison of Serum Spec fPL™ and 1,2- o -Dilauryl-Rac-Glycerol-3-Glutaric Acid-(6'-Methylresorufin) Ester Assay in 60 Cats Using Standardized Assessment of Pancreatic Histology. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(3), 764–770.
- O'Neill, D., Gostelow, R., Orme, C., Church, D., Niessen, S., Verheyen, K., & Brodbelt, D. (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.
- 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.
- Rand, J., Behrend, E., Gunn-Moore, D., & Campbell-Ward, M. (2013). *Clinical Endocrinology of Companion Animals* (1st ed.). Wiley-Blackwell.
- Rand, J., & Gottlieb, S. A. (2017). Feline Diabetes Mellitus. In: S. J. Ettinger, E. C. Feldman, & E. Côté (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (8th ed., pp. 4306–4389). St. Louis, Missouri: Elsevier
- Rand, J. (2012). Feline diabetes mellitus. In: Mooney, C. T., & Peterson, M. E. (Eds), *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*. (4th ed., pp. 133-146). BSAVA.

- Reusch, C.E. (2015). Feline Diabetes mellitus. In: E.C. Feldman, R.W. Nelson, C.E. Reusch, J.C.R. Scott-Moncrieff & E.N. Behrend (Eds), *Canine & Feline Endocrinology*. (4th ed., pp. 258-314). Missouri: Elsevier
- Reusch, C.E., Kooistra, H.S. & Robben, J.H. (2010). Endocrine Pancreas. In: A. Rijnberk & H.S. Kooistra (Eds.), *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats: an illustrated text*. (2nd ed., pp. 155-185). Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft
- Reusch C. (2010). Feline Diabetes Mellitus. In: Ettinger SJ, *Feline diabetes mellitus*, (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (7th ed., pp. 1796-1816). Saunders Elsevier, Missouri
- Reusch, C. E., & Padrutt, I. (2013). New Incretin Hormonal Therapies in Humans Relevant to Diabetic Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 43(2), 417–433.
- Ristic, J., Herrtage, M. E., Walti-Lauger, S. M. M., Slater, L., Church, D. B., Davison, L. J., & Catchpole, B. (2005). Evaluation of a continuous glucose monitoring system in cats with diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 7(3), 153–162.
- Roomp, K., & Rand, J. S. (2013). Management of Diabetic Cats with Long-acting Insulin. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 43(2), 251–266.
- Rudloff, E. (2017). Diabetic ketoacidosis in the cat: Recognition and essential treatment. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(11), 1167–1174.
- Scott-Moncrieff, J. C., Moore, G. E., Coe, J., Lynn, R. C., Gwin, W. E., & Petzold, R. (2012). Characteristics of commercially manufactured and compounded protamine zinc insulin. *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*, 240(5), 600–605.
- Smee N, Loyd K, Grauer G. (2013). UTIs in small animal patients: part 2: diagnosis, treatment and complications. *J Am Anim Hosp Assoc*. 49(2):83-94.

- Sparkes, A. H., Cannon, M., Church, D., Fleeman, L., Harvey, A., Hoenig, M., Peterson, M. E., Reusch, C. E., Taylor, S., & 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.
- Tardo, A. M., Del Baldo, F., Dondi, F., Pietra, M., Chiocchetti, R., & Fracassi, F. (2019). Survival estimates and outcome predictors in dogs with newly diagnosed diabetes mellitus treated in a veterinary teaching hospital. *Veterinary Record*, *185*(22), 692–692.
- Thevis, M., Thomas, A., & Schänzer, W. (2009). Insulin. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 209–226.
- Viebrock, K. A., & Dennis, J. (2017). Hypoglycemic episodes in cats with diabetes mellitus: 30 cases (2013–2015). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *20*(6), 563–570.
- Watson, P. (2015). Pancreatitis in dogs and cats: definitions and pathophysiology. *Journal of Small Animal Practice*, *56*(1), 3–12.
- Weese, J. S., Blondeau, J. M., Boothe, D. M., Breitschwerdt, E. B., Guardabassi, L., Hillier, A. C., Lloyd, D., Papich, M. G., Rankin, S. C., Turnidge, J. D., & Sykes, J. E. (2011). Antimicrobial Use Guidelines for Treatment of Urinary Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. *Veterinary Medicine International*, *2011*, 1–9.
- Zeugswetter, F. K., Luckschander-Zeller, N., Karlovits, S., & Rand, J. S. (2021). Glargine versus regular insulin protocol in feline diabetic ketoacidosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *31*(4), 459–468.
- Zoran, D. L., & Rand, J. (2013). The Role of Diet in the Prevention and Management of Feline Diabetes. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice*, *43*(2), 233–243.