

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**CÁSSIA DE OLIVEIRA FREITAS**

**TERAPIA DA DIABETES MELLITUS FELINA E REMISSÃO DO ESTADO  
DIABÉTICO**

**PORTO ALEGRE**

**2016/1**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**TERAPIA DA DIABETES MELLITUS FELINA E REMISSÃO DO ESTADO  
DIABÉTICO**

**Autora:** Cássia de Oliveira Freitas

**Orientador:** Prof. Dr. Álan Gomes Pöpl

Monografia apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária como requisito parcial para obtenção da graduação em Medicina Veterinária.

**PORTO ALEGRE**

**2016/1**

## RESUMO

A Diabetes Mellitus Felina é um distúrbio endócrino recorrente na clínica médica de felinos domésticos. Os gatos predispostos geneticamente são os mais acometidos, sendo a obesidade, o sedentarismo, o sexo masculino, a idade e o uso de fármacos hiperglicemiantes os principais fatores de risco mais relacionados com sua ocorrência a sua ocorrência. A diabetes mellitus tipo II é diagnosticada em mais de oitenta por cento dos casos de DMF, sendo definida como uma disfunção das células  $\beta$  pancreáticas em função da hiperglicemia persistente causada pela diminuição da sensibilidade celular à ação da insulina, vindo a sofrer danos em função da hiperestimulação e da glicotoxicidade. O tratamento atual preconiza recuperação do tecido lesado e remissão da doença, fato que já foi demonstrado por inúmeros estudos. A terapia visa reestabelecer a normoglicemia através da prescrição de insulina de longa ação, dieta reduzida em carboidratos, perda de peso e controle glicêmico domiciliar. A remissão do estado diabético é possível de ocorrer, depende do diagnóstico precoce, disciplina e dedicação do proprietário, bem como de um controle adequado e coerente por parte do veterinário responsável, a quem cabe acompanhar o caso, mudando as condutas ao longo da involução da doença. Além disso, a remissão promove a qualidade de vida do felino, já que impede o desenvolvimento de doenças degenerativas secundárias à hiperglicemia crônica e ao fato do tratamento do diabetes ser invasivo e penoso, tanto para o animal que se torna arredo ao receber injeções, medicamentos e picadas diariamente para o controle glicêmico, quanto para o proprietário que muitas vezes, não possui equilíbrio emocional e recursos financeiros para assumir um tratamento oneroso e desgastante.

**Palavras-chave:** diabetes mellitus; gatos, insulina; remissão.

## **ABSTRACT**

*Diabetes mellitus is a common endocrine disease in feline medicine. Genetic factors are important in predisposition, and it most affects obese, older, sedentary, male and using hyperglycemic drugs cats. Diabetes 2 is the most common type, which is diagnosed in eighty percent of diabetes cases. It is defined as a dysfunction of pancreatic  $\beta$  -cells causing persistent hyperglycemia due to loss of cellular insulin sensibility, and inducing damage due to hyper stimulation and glucotoxicity. Numerous studies demonstrate that the recommended treatment acts on recovery of damaged tissues and remission. Therapy aims to restore normal glycemic levels through use of long-acting insulin, low- carbohydrate diet, weight loss and home control of glycemic levels. Remission of diabetes is possible and depends on an early diagnosis, cat owner's discipline and an adequate veterinary care. Veterinarians must monitor cats with diabetes and change prescriptions through involution of the disease. Cats can have good living conditions if they receive the right treatment, which prevents development of secondary degenerative diseases caused by hyperglycemia. Reaching the remission for diabetes can maintain the cat welfare, because diabetes treatment is invasive and painful for the animal, which will need injections and medication daily, and for the owner, that in most times does not have emotional balance and financial conditions to deal with an expensive and weaning treatment.*

**Key words:** *diabetes mellitus; cats; insulin; remission.*

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Ilhotas pancreáticas com degeneração hidrópica.....	13
<b>Figura 2</b> - Ilhotas pancreáticas normais.....	13
<b>Figura 3</b> - Ilhotas pancreáticas com deposição amilóide. Insulina Reduzida.....	13
<b>Figura 4</b> - Ilhotas pancreáticas com produção normal de insulina.....	13
<b>Figura 5</b> - Evoluções nas doses e na glicemia de pacientes usando insulina glargina.	19
<b>Figura 6</b> - Punção do coxim com um lancetador para teste de glicemia capilar.....	27

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
BID	Duas vezes ao dia
CAD	Cetoacidose Diabética
EQU	Exame Qualitativo de Urina
DM	Diabetes Mellitus
DMF	Diabetes Mellitus Felina
DMDI	Diabetes Mellitus Dependente de Insulina
DMNDI	Diabetes Mellitus Não Dependente de Insulina
DPP-4	Dipeptil Peptidase 4
GIP	Polipeptídeo Inibitório Gástrico
GLUT 4	Transportador de Glicose tipo 4
GLP-1	Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1
HCV	Hospital de Clínicas Veterinárias
Kg	Quilo gramas
IM	Intramuscular
mg	Miligramas
mg/dl	Miligramas por decilitro
ml	Mililitro
$\mu\text{mol/l}$	Micromol por litro
NPH	Neutral Protamine Hagedorn
%	Percentual
SC	Subcutâneo
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral Alfa
U	Unidades Internacionais
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>DIABETES MELLITUS FELINA.....</b>	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>TRATAMENTOS.....</b>	<b>16</b>
<b>3.1</b>	<b>Insulinas.....</b>	<b>16</b>
3.1.1	Insulina de longa ação.....	16
3.1.1.1	<i>Insulina Glargina (Lantus®)</i> .....	16
3.1.1.2	<i>Insulina Detemir (Levemir®)</i> .....	20
3.1.1.3	Parâmetros para dosagens das insulinas de longa ação.....	<b>20</b>
<b>3.2</b>	<b>Hiperglicemiantes orais.....</b>	<b>21</b>
3.2.1	Sulfonilureias.....	22
3.2.2	Biguanidas.....	22
3.2.3	Tiazolidinedionas.....	22
3.2.4	Metais de transição.....	22
<b>3.3</b>	<b>Incretinas.....</b>	<b>23</b>
3.3.1	Análogos do GLP-1.....	23
3.3.1.1	Exenatida.....	23
3.3.1.2	Liraglutina.....	24
3.3.2	Inibidores da DPP-4.....	24
3.3.2.1	Sitagliptina.....	24
3.3.2.2	Vildagliptina.....	25
<b>3.4</b>	<b>Dieta.....</b>	<b>25</b>
<b>3.5</b>	<b>Monitoramento glicêmico.....</b>	<b>26</b>
<b>4</b>	<b>REMISSÃO.....</b>	<b>28</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>30</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>31</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A diabetes felina é a endocrinopatia que mais ocorre em felinos domésticos, confirmando-se seu diagnóstico em um a cada duzentos gatos (RAND; MARSHALL, 2005). A diabetes tipo II é observada em 80 a 95% dos casos, baseada na percepção dos sinais clínicos apresentados pelo animal, realização de exames diagnósticos e da histologia do tecido pancreático de pacientes necropsiados. Caracteriza-se pela disfunção das células  $\beta$  pancreáticas e decréscimo na produção de insulina associados com a redução da ação do hormônio, havendo resistência e diminuição da sensibilidade celular. Os fatores predisponentes são o genótipo, a obesidade, o sedentarismo, a dieta inadequada para a espécie, o sexo masculino, o aumento da expectativa de vida e o uso de fármacos hiperglicemiantes (RAND; MARSHALL, 2005). Alterações como a pancreatite, infecções bacterianas, doença renal, hipertireoidismo, insuficiência cardíaca, neoplasias, acromegalia, hiperlipidemia, insuficiência pancreática exócrina, feocromocitoma e hiperadrenocorticismos podem provocar a diminuição da resposta celular à insulina, aumentando o risco de diabetes em gatos (SCOTT-MONCRIEFF, 2010). Os danos causados as células  $\beta$  se devem à amiloidose das ilhotas de Langerhans, a glicotoxicidade e possíveis injúrias provocadas por radicais livres e citocinas inflamatórias (SPARKES *et al.*, 2015).

De acordo com Hutley (2005) ocorrem alterações na secreção hormonal das células adiposas e mudanças na atividade dos mediadores inflamatórios sistêmicos, entre eles o mais importante, o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), que é um regulador negativo na transdução do sinal de insulina ao receptor celular (TILG, 2008; DANDORA, 2004). Desconfia-se de diabetes quando o gato apresenta sinais como poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso. O diagnóstico é confirmado com a realização dos exames qualitativo de urina (EQU), glicemia e frutossamina sérica e nestes exames a apresentação de glicosúria, hiperglicemia persistente em jejum e frutossamina maior que 400 $\mu$ mol/l confirmam a suspeita. Após estabelecer o diagnóstico deve-se instaurar o tratamento o mais cedo possível, visando à remissão da doença. Os estudos atuais referentes ao tratamento da diabetes mellitus felina preconizam a utilização das insulinas de longa ação (Detemir ou Glargina) em conjunto com a redução do peso corporal através da alimentação dietas



comerciais pobres em gorduras e carboidratos e a monitorização frequente da glicemia no domicílio dos gatos acometidos (RAND; MARSHALL, 2005). Os veterinários devem aconselhar os proprietários de gatos diabéticos que o objetivo do tratamento é atingir o controle glicêmico adequado, para otimizar a chance de remissão, enquanto minimiza o risco de hipoglicemia. A terapia atual objetiva a remissão da diabetes, para isso é essencial diagnosticar a doença o mais cedo possível, prescrevendo a dose de insulina de longa ação adequada para cada paciente, orientando o proprietário a respeito do manejo e das particularidades da administração da insulina e da dieta do animal, acompanhando a evolução de cada caso e intervindo quando for necessário.

## 2 DIABETES MELLITUS FELINA

A Diabetes Mellitus Felina (DMF) é a doença endócrina com maior ocorrência em gatos, teve seu primeiro caso relatado em 1927 e desde então vem sendo diagnosticada em um número crescente de felinos. Definida como aumento da concentração de glicose no sangue em decorrência da disfunção ou destruição das células  $\beta$  pancreáticas produtoras de insulina, a DMF pode ser classificada em: Diabetes Mellitus dependente de insulina ou tipo I (DMDI), causada pela destruição autoimune das células  $\beta$  pancreáticas e deficiência absoluta da produção de insulina, sendo rara em gatos e Diabetes Mellitus não dependente de insulina ou tipo II (DMNDI). O diabetes tipo II acomete de 80 a 95% dos pacientes diagnosticados, caracterizada pela diminuição gradual da secreção de insulina pelas ilhotas pancreáticas, em detrimento de fatores que provocam a exaustão destas células e consequente diminuição de insulina disponível. Inicialmente, ocorre a diminuição da sensibilidade celular à insulina, promovendo uma hiperinsulinemia em resposta ao aumento da glicemia que se torna tóxica, contribuindo para destruição das células  $\beta$  pancreáticas. Outros tipos específicos de diabetes podem ocorrer secundariamente a patologias como as doenças pancreáticas exócrinas, e a chamada por alguns autores de Diabetes Mellitus tipo III secundária a algumas endocrinopatias que antagonizam os efeitos da insulina ou o uso de medicamentos hiperglicemiantes. A diabetes gestacional não tem relatos de ocorrência em gatos (BLOOM; RAND, 2014).

A Diabetes Mellitus (DM) se manifesta quando a glicemia ultrapassa seu intervalo de referência (117mg/dl), a valores acima de 288mg/dl provocando diurese osmótica, que se caracteriza pela poliúria e polidipsia. A concentração de frutamina pode atingir valores acima de 400 $\mu$ mol/L. A diminuição na sinalização da insulina nas células, causa menor utilização da glicose pelos diversos tecidos sendo interpretada pelo organismo como um estado de privação de alimento e em decorrência passa a catabolizar intensamente as gorduras e proteínas corporais (RAND; MARSHALL, 2008). Os felinos acometidos sentem fome exagerada, o que é observado pela polifagia, com o descontrole da doença as reservas corporais passam a ser consumidas para suprir a demanda das células, ocasionando o emagrecimento e a Cetoacidose Diabética (CAD). A polifagia juntamente com o catabolismo muscular e a lipólise exacerbam os sinais hiperglicêmicos (BLOOM; RAND,

2014).

De acordo com estudo epidemiológico, algumas raças têm maior predisposição genética para o desenvolvimento da diabetes mellitus. Gatos birmaneses possuem maior resistência celular à insulina em relação aos gatos sem raça definida em dados epidemiológicos coletados na Austrália, na Nova Zelândia e no Reino Unido. Esse fato se deve a disfunção no metabolismo lipídico de gatos pertencentes à raça birmanesa. Nos Estados Unidos as raças Maine Coon, Azul da Rússia e Siamês são mais diagnosticados com DM em relação à população felina geral. O sedentarismo isoladamente à obesidade, também é um fator predisponente. Vários estudos têm mostrado que machos ou machos castrados possuem maior probabilidade de desenvolver DM que gatas castradas ou não. O aumento da idade também é um fator de risco, independentemente do sexo. Gatos que vivem em ambientes internos e são sedentários estão mais propensos a tornarem-se obesos devido à falta de atividade física. Tratamentos utilizando fármacos glicocorticóides e acetato de megestrol, medicamentos hiperglicemiantes, também aumentam as chances de felinos tornarem-se diabéticos (BLOOM; RAND, 2014). Em recente publicação Pöppl *et al.*(2016) realizaram estudo retrospectivo dos atendimentos endocrinológicos realizados durante dez anos em hospital escola veterinário de Porto Alegre (Brasil), o trabalho constatou que do total de gatos atendidos no Serviço de Endocrinologia do HCV- UFRGS, 42% consultaram devido ao Diabetes Mellitus, sendo a espécie mais acometida pela doença. Gatos diabéticos mostraram uma média de idade de  $10,9 \pm 4,29$  anos, dos quais 72% eram do sexo masculino, de raças diversas (77%) e Siameses (15%).

O fator de risco mais relevante para desencadear a insensibilidade celular à insulina é a obesidade e a consequente maior produção das citocinas inflamatórias pelo tecido adiposo, desregulando o equilíbrio na secreção das adipocinas e interferindo na ação dos hormônios incretínicos. Gatos obesos possuem quatro vezes mais chances de desenvolver diabetes mellitus que gatos não obesos, pois perdem 50% da sensibilidade celular à insulina em relação aos gatos com peso ideal (BLOOM; RAND, 2014).

As adipocinas mais importantes na patogênese da diabetes mellitus tipo II são a adiponectina, a leptina e a enzima dipeptil peptidase 4 (DPP-4).

A adiponectina, também produzida no tecido adiposo, é um hormônio antiinflamatório, devido a sua função inibitória na atividade das citocinas inflamatórias mais

relevantes. Reduz a ação do TNF- $\alpha$  e reversamente é inibida por este fator. Em gatos obesos e diabéticos, os níveis séricos de adiponectina encontram-se reduzidos, diminuindo sua bioatividade, provavelmente pela ação da TNF- $\alpha$ , comumente aumentada nestes pacientes (GODOY-MATOS *et al.*, 2014). A adiponectina tem atividade antiinflamatória, atua sobre o fígado, tecido muscular, tecido esquelético, tecido adiposo e ilhotas pancreáticas aumentando a sensibilidade à insulina. A obesidade diminui a produção da adiponectina além de desencadear um processo de resistência à adiponectina (HOENIG *et al.*, 2006). O TNF- $\alpha$ , produzido em excesso, atua de modo decisivo no desenvolvimento do diabetes tipo II, promovendo a resistência à insulina através de três mecanismos distintos: aumenta a liberação de ácidos graxos pelos adipócitos; reduz a síntese e a secreção de adiponectina; e diminui a habilidade da insulina de translocar o transportador de glicose tipo quatro (GLUT4) via fosforilação do substrato do receptor (PRADO *et al.*, 2009). A leptina e a adiponectina são hormônios secretados pelo tecido adiposo, relacionados com o metabolismo dos lipídios e carboidratos em diferentes espécies. A leptina atua no hipotálamo aumentando ou inibindo a secreção de hormônios relacionados com a saciedade e gasto calórico. No entanto sua produção em excesso provoca resistência central a sua ação. A gordura corporal em demasia, provoca seu aumento e conseqüente desregulação de suas funções (CORADINI *et al.*, 2013). A leptina exerce ação sensibilizadora da insulina mediada pela oxidação dos ácidos graxos livres e redução do estoque de triglicerídeos no músculo esquelético, assim como regula sua secreção através da atuação nos receptores das células  $\beta$  pancreáticas (eixo adipoinsular).

Aumentos na concentração de leptina são associados com diminuição da resposta celular à insulina. Os ganhos de peso e gordura corporal provocam acréscimos na produção de leptina e conseqüentemente a sensação de saciedade é retardada pelo excesso deste hormônio que provoca resistência celular (CLARK; HOENIG, 2016), o que se manifesta na diminuição da satisfação com o alimento e aumento do seu consumo.

A DPP-4 (Dipeptidil Peptidase 4) é uma enzima produzida nos adipócitos, responsável pela degradação do Peptídeo Semelhante ao Glucagon (GLP-1) e o Polipeptídeo Inibitório Gástrico (GIP), sua secreção excessiva correlaciona-se positivamente com a obesidade e tem relação negativa com a secreção da adiponectina e com a atividade dos hormônios incretínicos estimuladores da secreção de insulina (BRITO *et al.*, 2013).

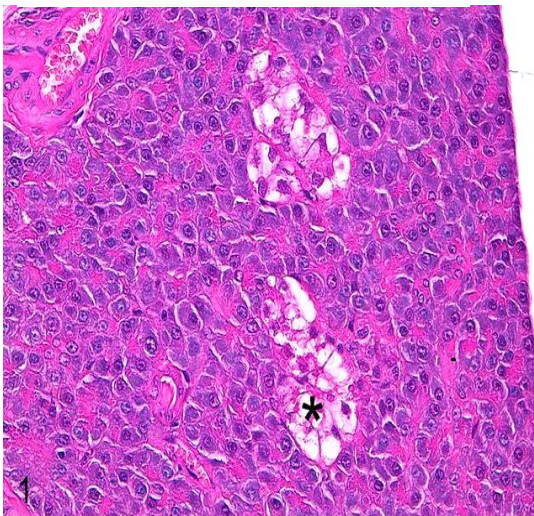
Os fármacos glicocorticóides desencadeiam o aumento da glicose sanguínea, devido à promoção da glicogenólise e da gliconeogênese hepática. O organismo interpreta as altas doses de corticóides como um sinal de estresse e necessidade de produção de glicose, levando a um estado de hiperglicemia que pode se tornar uma diabetes mellitus secundária com o uso prolongado da medicação (MARCHETTI, 2007). Além disso, diminuem a sensibilidade à insulina devido ao aumento do apetite e do peso, da ação direta sobre a resistência celular periférica e atuação inibitória nas células  $\beta$  pancreáticas, assim sua administração por tempo prolongado em gatos é um risco para o desenvolvimento de diabetes (LEDERER *et al.*, 2003).

Inicialmente o pâncreas compensa a resistência periférica à insulina com maior produção do hormônio, sobrecarregando as células  $\beta$  pancreáticas que se tornam hiperplásicas e hipertrofiadas. Contudo, gatos que têm predisposição a DM desenvolvem disfunção das células  $\beta$  pancreáticas, e assim ocorrem falhas na compensação devido à resistência insulínica pelo excesso na secreção de insulina. A falência das células  $\beta$  pancreáticas ocorre pela demanda aumentada na produção de insulina e exaustão das ilhotas pancreáticas, causada pela diminuição da sensibilidade e pela consequente hiperglicemia (RAND, 2013). As células  $\beta$  pancreáticas produzem em conjunto com a insulina a proteína amilina ou proteína amilóide. A resistência celular a insulina provoca o aumento da glicemia e em decorrência uma estimulação excessiva para a secreção de insulina, como a amilina é secretada pelo mesmo estímulo, acabam se formando de maneira excessiva. O acúmulo de tecido amilóide ao redor das células, as isola dos vasos sanguíneos pancreáticos e impede a liberação da insulina para a circulação (RAND, 2013). A sobrecarga das células  $\beta$  se deve a muitos fatores: danos causados por radicais livres, formação de tecido amilóide e oligômeros de proteínas amilóides potencialmente tóxicos e destruição autoimune. A glicotoxicidade provocada pela hiperglicemia é a contribuição final para a disfuncionalidade das células  $\beta$  do pâncreas. Ocorrida a disfunção, a hiperglicemia crônica prossegue e causa deformações no retículo endoplasmático, formando proteínas defeituosas e consequente apoptose pelo sistema imune (BLOOM; RAND, 2014).

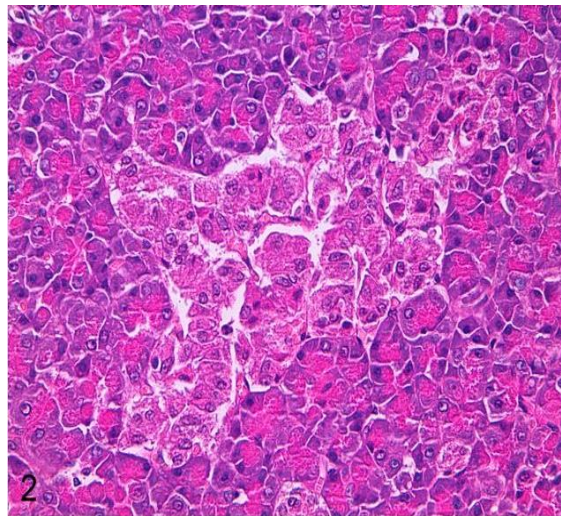
A lipotoxicidade também contribui para a disfunção das células  $\beta$ , através do aumento de ácidos graxos livres. Bloom e Rand (2014) em seu trabalho relataram que citocinas inflamatórias produzidas pelo tecido adiposo provocam resposta inflamatória e

prejudicam o funcionamento destas células ou causam a sua apoptose. Os efeitos tóxicos da hiperglicemia e da hiperlipidemia são difíceis de serem separados, podem atuar em conjunto na supressão da secreção de insulina e destruição das células  $\beta$  pancreáticas (ZINI *et al*, 2016).

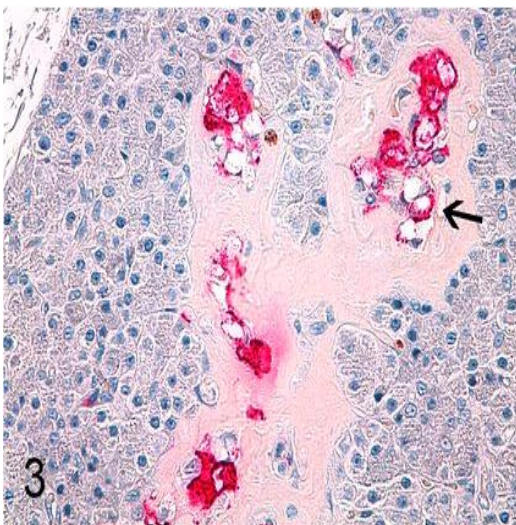
**Figura 1-** Ilhotas pancreáticas com degeneração hidrópica.



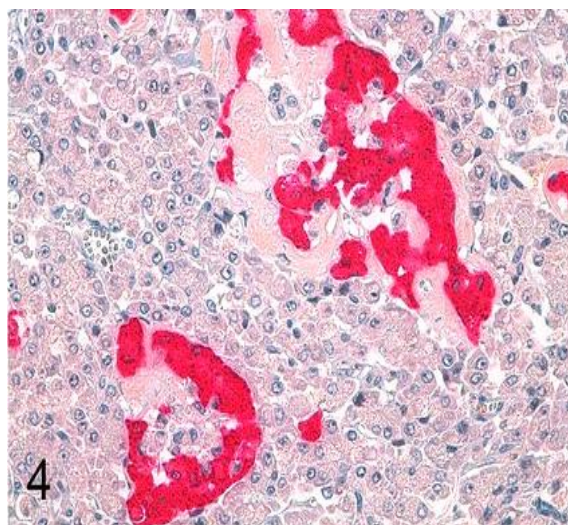
**Figura 2-** Ilhotas pancreáticas normais.



**Figura 3:** Ilhotas pancreáticas com deposição amilóide. Insulina (vermelho) reduzida



**Figura 4:** Ilhotas pancreáticas com produção normal de insulina.



Fonte: ZINI *et al.*(2016)

Os sinais clínicos apresentados pelo gato diabético, inicialmente, são poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento. De acordo com Barbosa *et al.*( 2008), em virtude do diagnóstico tardio e tratamento inadequado, aparecem os estados de cetoacidose diabética e alterações degenerativas decorrentes da hiperglicemia crônica que promove a glicação das proteínas e decorrente mudança na estrutura dos órgãos e vasos sanguíneos. Comumente ocorre a angiopatia diabética que é a diminuição do calibre dos grandes e dos pequenos vasos, reduzindo o aporte sanguíneo. A irrigação e drenagem sanguíneas deficientes provocam a isquemia tecidual e a morte celular, causando as doenças degenerativas secundárias ao diabetes descompensado. No caso dos felinos domésticos, a doença degenerativa mais relatada é a neuropatia diabética. Estudos evidenciam que gatos diabéticos podem ter uma variedade de sinais clínicos sugestivos de neuropatia diabética, como dor à palpação das extremidades distais dos membros, anormalidades de andadura e posição palmígrada, além da posição plantígrada (GRECO, 2001).

Estudos realizados com eletromiografia, histopatologia e avaliação nervocondutora, demonstraram que todos os gatos diabéticos têm algum grau de neuropatia diabética no momento da avaliação clínica (GRECO, 2001). A causa não é conhecida, porém, a partir de estudos em seres humanos, os pesquisadores criaram três hipóteses: vascular, a axonal e a metabólica (FELDMAN e NELSON, 1996). Segundo Shelton(1994) a etiopatogenia predominantemente é a degeneração axonal.

O diagnóstico da diabetes pode ser desafiador em felinos, pois inicialmente não há dependência da insulina. O paciente felino apresente particularidades como a hiperglicemia de estresse e diabetes transitória (REUSCH *et al.*,2010). Somente com a progressão da amiloidose das células  $\beta$  pancreáticas e consequente toxicidade à glicose que as manifestações inerentes à doença passam a ser percebidas. Em gatos a diferenciação entre DM dependente de insulina e DM não dependente de insulina é impossível de realizar antes da instituição de um tratamento.

Os felinos são carnívoros estritos, ou seja, dependem dos nutrientes encontrados nos tecidos animais para suprir suas necessidades fisiológicas. Em seu habitat natural, os gatos consumiam caças predadas, com elevada concentração de proteínas, moderada quantidade de gorduras e carboidratos em valores mínimos, logo estão fisiologicamente adaptados a um metabolismo predominantemente proteico, do qual retiram a sua energia (DA HORA,



2010). O metabolismo através das proteínas ocorre continuamente apesar do balanço energético negativo e baixa proteína na dieta. Possui elevada atividade das enzimas gliconeogênicas hepáticas que convertem o excesso de aminoácidos da dieta em glicose. Os gatos possuem uma elevada sensibilidade organoléptica, ingerindo alimentos de oito a dezesseis vezes por dia (CASE 2003). O gato é um carnívoro obrigatório e como tal, é singular entre os mamíferos em sua resposta insulínica aos carboidratos, proteínas e gorduras alimentares, apresentando uma resposta normal da hexocinase, mas a atividade da glicocinase é praticamente ausente. A glicocinase converte glicose em glicogênio, a ser armazenado no fígado, sendo importante para diminuir os níveis de glicose pós prandial. Os aminoácidos são os principais sinalizadores da liberação da insulina em gatos. Os gatos saudáveis mantêm suas necessidades essenciais de glicose a partir de aminoácidos oriundos da gliconeogênese, ao invés de carboidratos alimentares, aumentando a gliconeogênese hepática após as refeições. Conseqüentemente, os gatos são capazes de manter a concentração de glicose sanguínea estável, mesmo quando privados de alimentos por até 72 horas, além disso, a alimentação exerce um efeito insignificante nas concentrações séricas de glicose em gatos normais. Em resumo, o gato é exclusivamente adaptado a uma dieta carnívora e não é metabolicamente adaptado a ingestão excessiva de carboidratos (CUNNINGHAM, 2008) A alimentação do gato mudou em virtude de sua domesticação, de predador de várias pequenas presas por dia, passou a receber o alimento comercial ou caseiro de forma desbalanceada sem gasto calórico em sua obtenção o que contribui para o ganho de peso. Quando a DM tipo II ocorre em gatos, às adaptações metabólicas a uma dieta carnívora tornam-se mais deletérias, levando a um grave catabolismo proteico. O fornecimento de uma dieta rica em carboidratos pode exacerbar a hiperglicemia e a perda proteica nesses gatos diabéticos (RAND, 2003).



### 3 TRATAMENTOS

#### 3.1 Insulinas

No passado, os tratamentos preconizados eram a utilização de insulinas de ação intermediária (NPH), lenta (Caninsulin) ou insulina com suspensão de zinco (PZI), no entanto efeitos colaterais hipoglicêmicos eram frequentes devido ao pico de ação de 2 a 8 horas e o controle glicêmico ineficaz, pois a duração do efeito se mantinha de oito a dez horas após a injeção. Em gatos as taxas de remissão eram baixas e as crises de hipoglicemia ocorriam frequentemente, causando as hiperglicemias de rebote (efeito somogyi) e descontrole da doença (RAND; MARSHALL, 2005).

##### 3.1.1 Insulinas de longa ação

São análogos de insulina humana, ou seja, são modificadas na estrutura da molécula conferindo características peculiares na farmacodinâmica e farmacocinética. Estes análogos tentam manter os níveis basais de insulina similares a secreção basal pancreática entre as refeições (GILOR; *et al.*, 2010). Devido à particularidade do metabolismo energético dos felinos domésticos, os quais possuem uma concentração glicêmica não influenciada pela alimentação que é predominantemente proteica e repetida várias vezes ao dia em pequenas porções, estas insulinas proporcionaram uma maior similaridade com a produção basal do pâncreas do gato.

##### 3.1.1.1 Insulina Glargina (Lantus®)

Insulina Glargina (LANTUS®): é um análogo de insulina, aprovado pela Food and Drugs Administration (FDA) e European Medicines Evaluation Agency (EMEA) para uso em pacientes humanos com diabetes tipo I e II no ano 2000. A glargina é descrita como uma insulina que não apresenta picos de ação. No entanto sem picos não significa uma ausência de nadir (o valor mais baixo de glicemia detectado ao longo do dia); em vez disso, é um termo que se refere à taxa de utilização da glicose. (MARSHALL; RAND, 2005).

Estruturalmente a molécula da insulina glargina possui duas modificações que a tornaram estável em meio ácido, contém dois resíduos de arginina no terminal C da cadeia B na posição 30. Está solúvel em pH 4, sua apresentação injetável. A segunda modificação foi a substituição da asparagina na posição 21 pela glicina, contribuindo para manter a estabilidade da molécula em meio ácido (GILLOR; GRAVES,2010). Quando administrada por via subcutânea tende a precipitar devido ao pH neutro do tecido, formando microcristais que são liberados e absorvidos constantemente em um período prolongado. Devido a esta característica, mantém a concentração uniforme com uma duração de ação ampliada, pois os capilares sanguíneos a absorvem constantemente no decorrer de 24 horas, o que possibilita a menor ocorrência de quadros de hipoglicemia (GILOR; GRAVES, 2010).

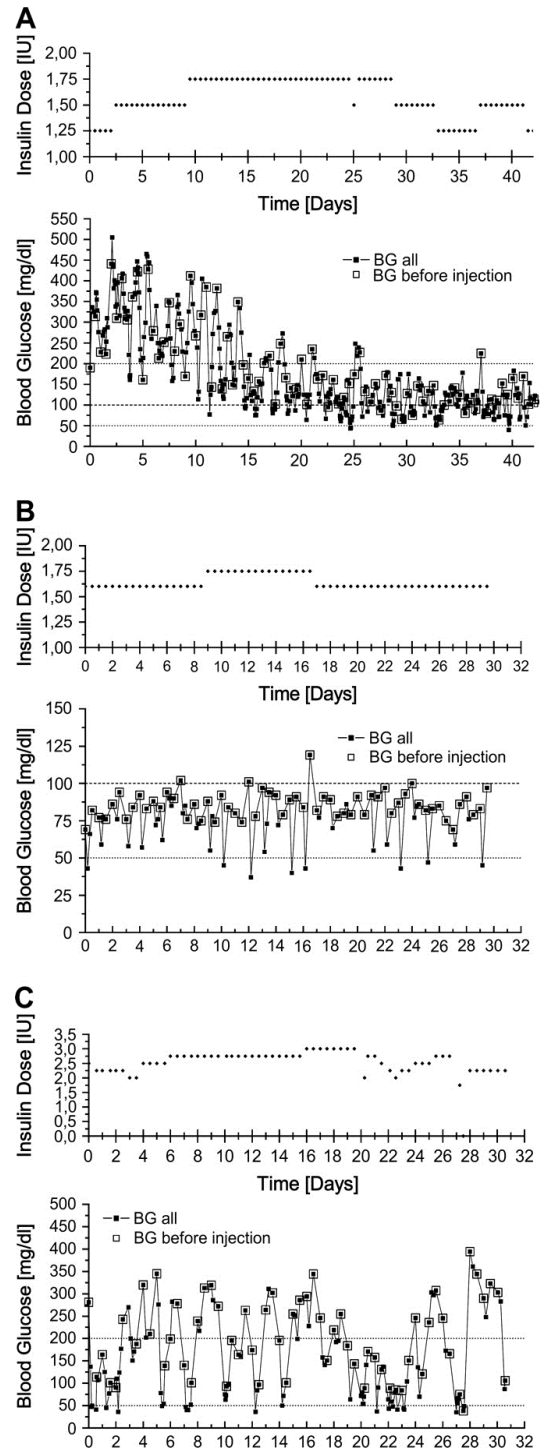
Devido à similaridade da patologia felina e humana tipo II, a insulina glargina surgiu como uma alternativa para tratamento de gatos diabéticos e tem obtido resultados positivos em experimentos e na prática da clínica veterinária.

A insulina glargina mostrou-se muito eficaz em terapias de manutenção em gatos diabéticos. Em estudos com gatos saudáveis têm demonstrado que existe um pico de ação de aproximadamente 16 horas, com supressão significativa da concentração de glicose no sangue por até 24 horas na maioria dos gatos. O início de sua ação variou de 0,5 horas a 1,3 hora, o pico de ação teve o mínimo de 3,8 horas e máximo de 5,3 horas (BLOOM; RAND, 2014). Os resultados iniciais obtidos em gatos diabéticos sugerem que a glargina é uma escolha melhor do que a insulina lenta em gatos diabéticos, quando aplicada duas vezes ao dia, pois o controle glicêmico é melhor e os índices de remissão do diabetes são altos (MARSHAL; RAND, 2005); (BLOMM; RAND, 2014).

Estudos em gatos saudáveis indicam que a prescrição de duas aplicações diárias proporciona um controle maior devido ao risco menor de hipoglicemia, apesar da eventual sobreposição de doses. Muitos gatos podem, potencialmente, ser capazes de ser mantidos ou controlados em dose única diária (MARSHAL; RAND; NORTON, 2008). Sua dose é calculada de acordo com o peso corporal do animal e considerando os valores de glicemia iniciais. Se a glicose sanguínea for igual ou superior a 360mg/dl, começa-se com a administração de 0,5U/Kg duas vezes ao dia, e se a glicemia for menor que 360mg/dl, diminui-se a dose em 50% ou seja, administra-se 0,25U/Kg igualmente duas vezes ao dia.

A insulina glargina não pode ser misturada ou diluída porque sua absorção é lenta e dependente do seu baixo pH e a interação com a gordura subcutânea. Um fator importante a se considerar é o consequente retorno da produção endógena de insulina e possíveis hipoglicemias em decorrência do excesso do hormônio disponível. Em recente estudo, Rand e Marshall *et al.* (2013) utilizaram a insulina glargina no tratamento de gatos com cetoacidose diabética. A insulina foi administrada por via intramuscular (IM) ou IM e subcutânea (SC). O estudo demonstrou que a glargina administrada IM combinada ou não com a administração SC é um tratamento efetivo para a cetoacidose diabética felina e pode substituir a insulina regular quando aplicada por esta via.

**Figura 5** - Evoluções nas doses e na glicemia de pacientes usando insulina Glargina.



Fonte: Bloom e Rand (2013)

A. Típico progresso de gato com protocolo intensivo de regulação da glicemia.

B. Gato com níveis de glicose bem controlados.

C. Controle ineficiente.

### 3.1.1.2 Insulina Detemir ( *Levemir*®)

A insulina Detemir é um análogo de insulina humana basal, com um perfil de ação uniforme e duração prolongada. Possui um resíduo de ácido graxo carbono ácido mirístico) substituindo a treonina na posição B30, conferindo fortes ligações hidrofóbicas entre os ácidos graxos. Em virtude destas modificações estruturais suas moléculas são pouco dissociadas no local da injeção, permanecendo unidas por mais tempo, o que aumenta seu período de absorção. Liga-se fortemente a proteína plasmática albumina através de um ácido graxo lateral e é carregada por esta por todo o organismo. Possui absorção mais prolongada caracterizada pelo maior tempo de início de ação. Os pacientes que fazem uso tem menor ganho de peso. Em recente estudo com gatos diabéticos, demonstrou ter taxas elevadas de remissão quando prescrita nos dois primeiros meses após o diagnóstico (BLOOM; RAND, 2014). Bloom e Rand (2012) realizaram experimento mensurando os tempos de início de ação e picos de ação, os resultados foram  $1,8\pm 0,8$  horas e  $13,5\pm 3,5$  horas, respectivamente. A taxa de remissão total foi de 67%. Para os gatos que começaram o protocolo antes ou após seis meses de diagnóstico, as taxas de remissão foram de 81% e 42%, respectivamente. Assim como a glargina, sua dose inicial varia com a concentração de glicose sérica, podendo ser de 0,5U/Kg em pacientes com glicemia igual ou maior que 360mg/dl ou de 0,25 U/Kg em gatos com valores glicêmicos inferiores a 360mg/dl. Em recente estudo realizado por Hoelmkjaer *et al.* (2015), a insulina detemir obteve índice de remissão de 67% e a glargina de 64%, esta pesquisa foi realizada com uma população de gatos com tempo de diagnóstico variável. Naqueles com diagnóstico inferior a dois meses a remissão foi de 91% com o uso de detemir, com raras ocorrências de efeito somogyil ou sinais hipoglicêmicos. Com o avanço do tratamento e a constatação do estado remissivo, os valores das doses devem ser diminuídos em quantidade e número de aplicações diárias (HOELMKJAER *et al.*, 2015).

### 3.1.3 Parâmetros para a escolha da dosagem das insulinas Glargina ou Detemir

O início do tratamento objetiva estabilizar o paciente, analisando suas respostas as aplicações de insulina. A dose inicial é de 0,5 U/Kg a cada 12 horas em gatos com peso

ideal, quando a glicemia for igual ou maior de 360mg/dl ou 0,25U/kg BID se a glicemia for menor que este valor. Não aumentar a dose na primeira semana, a menos que a resposta for nula ou insignificante, mas se for necessário deve-se diminuir a dose. Se nenhum monitoramento da glicemia está sendo realizado na primeira semana, aumentar a dose em 1U/gato a cada 12 horas. Se sinais de hipoglicemia forem observados na clínica, diminuir a dose pela metade.

Aumenta-se a dose de 0,25 a 1U, dependendo se a prescrição anterior for maior ou menor que 3U/ gato, se a glicemia pré-aplicação da insulina for maior que 216mg/dl ou se o nadir for maior que 180mg/dl e distante dos valores hipoglicemicos.

Mantêm-se a dose quando os valores da glicemia ficam na faixa de 180 a 216 mg/dl antes da aplicação da insulina ou quando as glicemias em nadir ficam entre 72 a 117mg/dl no monitoramento doméstico.

Quando o nadir de glicose ficar de 65 a 72 mg/dl, deve-se observar o consumo de água e mensurar a próxima glicemia antes da aplicação da insulina, para se ter uma ideia de manutenção ou redução da dose. Reduzir a dose em 0,25 a 1U, dependendo da quantidade prescrita anteriormante, se os valores prévios a administração da insulina forem iguais ou maiores que 180mg/dl ou se o nadir apresentar resultados inferiores a 65mg/dl. Neste caso, a conduta mais correta é avaliar o caso, vindo a suspender o tratamento com insulina, acreditando em uma possível remissão.

### **3.2 Os hipoglicemiantes orais**

Hipoglicemiantes orais são indicados somente se o proprietário possui resistência em assumir o tratamento com insulina ou se nega a realizá-lo. Estão em desuso, devido a sua ineficácia e pouca efetividade no tratamento da DMF. Ocorrem dificuldades de administrar os comprimidos, drogas estimuladoras da secreção de insulina requerem células  $\beta$  pancreáticas saudáveis o que não é encontrado em casos de glicotoxicidade, estimulando o depósito amilóide nas células  $\beta$ , exarcerbando assim sua falência. Os inibidores da  $\alpha$  glucosidade reduzem a absorção intestinal de glicose, porém não são efetivos no tratamento da DMF e são usados em conjunto com outro agente oral ou com a insulina, administrados no momento da alimentação. As drogas sensibilizadoras promovem maior resposta dos

músculos, fígado e tecido adiposo à insulina, diminuindo sua resistência periférica. Na teoria são medicamentos que geram expectativas positivas, no entanto seu uso com gatos diabéticos não obteve sucesso (BLOOM; RAND, 2014). Glipizida é o único fármaco que tem evidências comprovadas de eficiência no controle glicêmico de gatos, no entanto é ineficaz na metade dos gatos tratados e induz efeitos indesejáveis. A seguir uma breve descrição dos principais hipoglicemiantes orais.

### 3.2.1 Sulfonilureias (glipizida, gliburide, glimepiridina)

Estas medicações promovem maior secreção de insulina pelo pâncreas. Glipizinas orais tem sido usadas com sucesso em gatos, com benefícios relatados em mais de 40% dos gatos tratados, mas as aplicações transdérmicas são inviáveis. FELDMAN *et al.* (1997) estudaram 50 gatos tratados com glipizida e obtiveram um resultado de 38% de animais que conseguiram controlar o Diabetes. Contudo, existe possibilidade da glipizida levar à progressão da amiloidose pancreática, pois também estimula a secreção de amilina. A dosagem recomendada para a glipizida é de 2,5 a 5,0 mg por gato, duas vezes ao dia, junto com o alimento (RAND; MARTIN, 2001).

Porém, no início do tratamento, deve-se utilizar a menor dosagem de 2,5 mg durante duas semanas. Deve-se, porém, avaliar as enzimas hepáticas, a glicemia, a glicose e as cetonas urinárias antes de iniciar o tratamento e depois de uma ou duas semanas. Pode causar vômitos, hipoglicemia e colestase. Glimepiridina estimula a secreção de insulina em gatos saudáveis, porém não causa o mesmo efeito nos diabéticos. Além deste problema, possui agentes em sua formulação que estimulam a amiloidose pancreática o que contribui para o sua não utilização (NELSON *et al.*, 1993).

### 3.2.2 Biguanidas( metformina)

Atuam inibindo a produção hepática de glicose. A metformina tem eficiência limitada em gatos diabéticos. Provoca efeitos adversos gastrointestinais e tem relação com aumento de desenvolvimento de doença renal em gatos (NELSON *et al.*, 2004)(MICHELS *et al.*, 1999).

### 3.2.3 Tiazolidinedionas (troglitazona, darglitazone pioglitazona)

Agem impedindo a produção de glicose pelo fígado. Troglitazona tem baixa biodisponibilidade em gatos. Darglitazona e pioglitazona melhoram a sensibilidade à insulina e o metabolismo lipídico nos gatos, porém, há poucos estudos a respeito de seus efeitos.

### 3.2.4 Metais de transição (Cromo e Vanádio)

São metais de transição que potencializam a ação da insulina em pacientes humanos. Segundo estudo de Applenton e colaboradores (2002), o cromo melhora a tolerância a glicose em gatos não diabéticos, mas em trabalho realizado em 1999 não foi relatado seu benefício(COHN *et al.*, 1999). O vanádio é associado às reduções das exigên de insulina em gatos diabéticos (RAND; MARSHALL, 2005).

## 3.3 Incretinas

As incretinas GLP-1(peptídeo semelhante ao glucagon 1) e GIP (peptídeo inibidor gástrico) são hormônios produzidos no trato gastrointestinal e liberados no intestino em resposta à ingestão de alimentos. Possuem importante papel na modulação das células  $\beta$  pancreáticas, potencializando a secreção de insulina e aumentando a sua sensibilidade celular. Substâncias análogas foram desenvolvidas para o tratamento do diabetes mellitus tipo II em humanos e vêm sendo discutida a sua utilização na medicina felina. Até o momento a ação das incretinas foi estudada apenas em gatos saudáveis, diminuindo a glicemia pós prandial (REUSCH; PADRUTT, 2013).

### 3.3.1 Análogos do GLP-1(exenatida e liraglutida)

Os análogos de GLP-1 são uma nova classe de agentes farmacológicos com ações antihiperlicemiantes, que mimetizam os efeitos das incretinas endógenas, inclusive o



aumento da secreção de insulina dependente de glicose. A resistência a ação da enzima DPP-4 é uma característica importante na seleção desse fármaco, já que a enzima DPP-4 tem a função de destruir os hormônios incretínicos GLP-1 e GIP.

#### 3.3.1.1 Exenatida (BYETTA®)

Possui 53% de sequência homóloga ao GLP-1 humano e possui uma alta afinidade pelo receptor análogo de GLP-1. É resistente a ação da DPP-4, pois não possui um aminoácido alanina na posição 2, o que o torna mais estável. Sua administração é realizada duas vezes ao dia por via subcutânea. Possui a vantagem de auxiliar na perda de peso e aumentar a saciedade pelo retardamento de esvaziamento gástrico. Efeitos adversos gastrointestinais são comuns e a apresentação é em caneta injetora com solução isotônica, contendo 250mcg de exenatidina sintética. Um experimento com gatos recentemente diagnosticados com diabetes mellitus, em tratamento com insulina foi realizado no último ano. A pesquisa sugeriu que caso haja um efeito benéfico da exenatida no tratamento de gatos diabéticos que fazem uso da insulina, as taxas de remissão e controle metabólico seriam de 20 e 30%, respectivamente (RIEFERER *et al.*, 2016).

#### 3.3.1.2 Liraglutida (VICTOZA®)

Sua estrutura é baseada nas modificações de GLP-1 por meio de substituição de lisina-34 por arginina-34 e a fixação de uma cadeia de ácido graxo de 16 carbonos no resíduo de lisina 26, que dificulta a clivagem pela DPP-4. As substituições promovem a lenta absorção e degradação da liraglutida em comparação com o GLP-1 fisiológico, possivelmente pela interação com a albumina e a capacidade de formar agregados no tecido subcutâneo. Esta característica a torna menos hipoglicemiante, reduz os efeitos adversos gastrointestinais, auxilia no emagrecimento e possibilita a aplicação somente uma vez ao dia. Apresentação em sistema de aplicação multidoses injetável preenchido com 3 ml (6mg/ml). Em estudo realizado durante 14 dias com gatos saudáveis, a liraglutida foi administrada no dia 8 e no dia 14 na dose de 0,6mg/gato. Após a análise dos exames, constatou-se que houve aumento na insulinemia, diminuição do glucagon sérico com redução do apetite e perda de peso (HALL *et al.*, 2015).

### 3.3.2 Inibidores da DPP-4

Os inibidores do sistema enzimático DPP-4 (sitagliptina e vildagliptina) são novos medicamentos promissores no tratamento do DM tipo II. A lógica para seu uso baseia-se na hipótese de reforço endógeno do GIP e GLP-1, através da inibição da sua atividade enzimática das DPP-4. Melhoram o controle glicêmico, a secreção de insulina e a função das células  $\beta$  pancreáticas. Como resultado, a concentração de GLP-1 permanece biologicamente ativa por maior período, após as refeições. Estas medicações podem ser administradas por via oral, com apresentação em comprimidos.

#### 3.3.2.1 Sitagliptina (JANUVIA®)

Com a administração de 100mg por dia a atividade da DPP-4 é reduzida em 80% por um período de 24 horas. Apresentação em comprimidos de 25, 50 e 100mg.

#### 3.3.2.2 Vildagliptina (GALVUS®)

É um inibidor competitivo e seletivo da DPP-4. Apresentação em comprimidos de 50mg. A administração de 100mg diariamente inibe 98% da atividade da DPP-4. Eficaz como terapia adjuvante a insulina e hipoglicemiantes orais (BRITO *et al.*, 2013).

## 3.4 Dieta

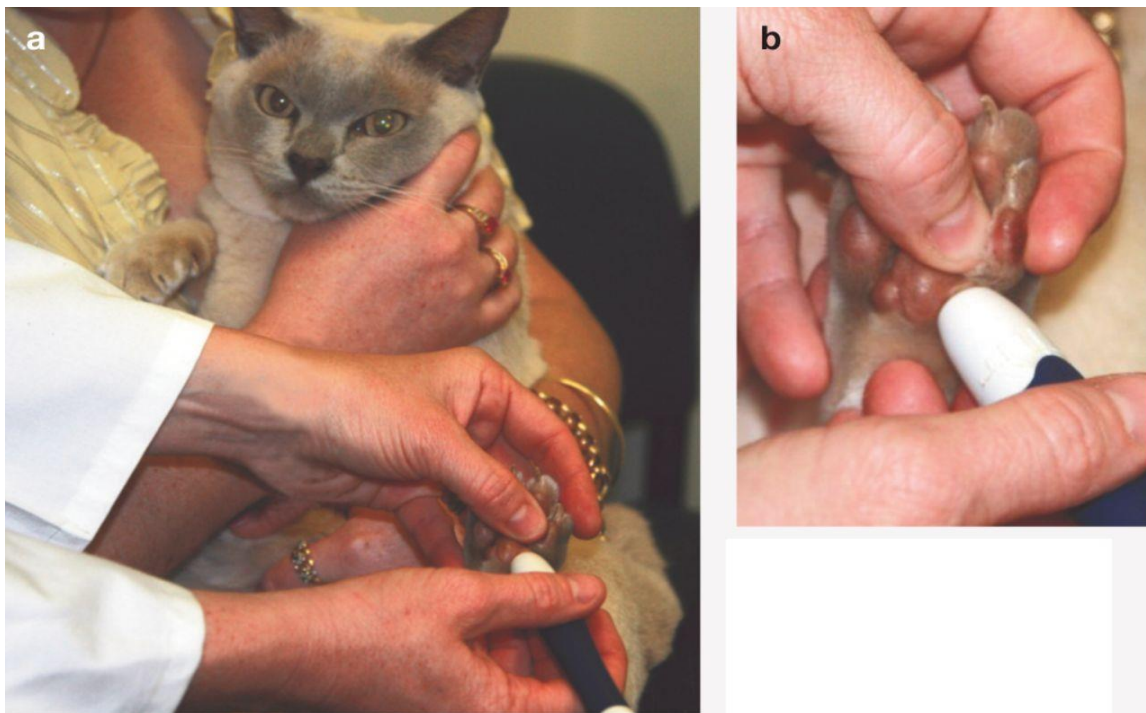
Uma das ferramentas para o controle do diabetes tipo II é a mudança da dieta alimentar dos felinos acometidos. Objetiva a perda de peso dos gatos obesos e a diminuição das glicemias pós prandiais, aumentando as perspectivas de remissão. O peso e a condição corporal são monitorados periodicamente a cada duas semanas no domicílio ou na clínica. Aos gatos com sobrepeso é prescrita dieta hipocalórica com índices de carboidratos menores que 10%, baixa concentração de gorduras, alta concentração de proteínas e fibras alimentares que asseguram o fornecimento equilibrado de glicose e aumento da saciedade. Muitos gatos perdem o apetite em função de não se adaptarem a dieta pobre em

carboidratos. Atualmente o mercado oferece rações terapêuticas super premium de alta qualidade nas versões seca e úmida, as quais são mais recomendadas que as dietas caseiras pelo custo, praticidade e garantia da formulação correta e fornecimento de nutrientes obrigatórios. As dietas ricas em proteínas são benéficas no aumento da massa magra corporal e na redução da hiperglicemia pós prandial, deve-se ter cuidados com dietas proteicas em gatos tratados com insulina para evitar hipoglicemias. Ao proprietário do animal que perdeu peso devido a cetoacidose, orienta-se oferecer alimentação *ad libidum*, para que recupere sua condição corporal e possa responder adequadamente ao tratamento. A dieta com restrição de carboidratos é mantida após a remissão, pois minimizam os valores de glicemia pós prandiais e a demanda na produção de insulina, já que um descontrole pode vir a sobrecarregar a funcionalidade das células  $\beta$  pancreáticas (ZORAN; RAND, 2013).

### **3.5 Monitorização glicêmica**

A monitoria das glicemias capilares no domicílio pelo proprietário foi um avanço na melhora da qualidade de vida dos gatos diabéticos, pois possibilitou a avaliação de curvas glicêmicas mais reais e condizentes com a rotina do animal. Isso permite um melhor controle da evolução do tratamento, prevenção de episódios hipoglicêmicos e a detecção do efeito somogyi quando presente. Desse modo, se obtêm resultados mais precisos, pois se evita a hospitalização para a realização das curvas glicêmicas e o estresse que o ambiente hospitalar ocasiona, podendo hiperestimar os valores das glicemias e prejudicar a interpretação. Recomenda-se a realização dos testes pelo menos três vezes por dia, sempre no mesmo horário para se comparar os resultados e adequar às doses de insulina (SURMANN; FLEEMANN, 2013; CASELLA *et al.*, 2004; ROOMP; RAND, 2009)

**Figura 6-** Punção do coxim com um lancetador para teste de glicemia capilar.



Fonte: Blomm e Rand (2014)

#### 4 REMISSÃO

A remissão do diabetes mellitus felino é a capacidade de manutenção da euglicemia, sem terapia insulínica durante pelo menos quatro semanas, não apresentando os sinais clínicos característicos da doença (ZINI *et al.*, 2010). Segundo informações do estudo de Marshall *et al.*(2009), é a estabilização dos valores normoglicêmicos por duas semanas consecutivas, não realizando terapia insulínica e sem observação de sinais clínicos. Gatos que estão em processo de remissão diminuem os volumes de ingestão hídrica, a medida que as glicemias vão ficando mais controladas, reduzindo assim a diurese osmótica. Gatos diabéticos bebem mais de 100ml/kg de água em 24 horas, um bom controle glicêmico reduz esse número para até menos de 20ml/kg por dia quando alimentam-se de ração úmida ou menos de 70ml/kg diariamente se a ração predominante é a seca, sendo que gatos normais consomem de 10 a 60ml/kg no mesmo período, dependendo da quantidade de água presente na ração que consomem( RAND;MARSHALL, 2005). Durante o tratamento podem ocorrer crises de hipoglicemia já que os valores de glicose sanguínea e nadir podem estar diminuídos antes da administração da insulina, apesar da diminuição das doses de insulina. Para esta condição ser alcançada são necessárias algumas atitudes e observações durante o tratamento: controle glicêmico precoce, uso de insulina de longa ação, monitoramento da glicemia para ajustes de doses, dieta especial com teor reduzido de carboidratos, suspensão das terapias com medicamentos corticosteróides devido ao risco de recidiva da hiperglicemia. As chances de remissão estão diminuídas em gatos idosos e com histórico de doenças prévias (GOTTLIED; RAND, 2013). O tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível, em virtude das células  $\beta$  pancreáticas ainda não terem sofrido danos em decorrência da glicotoxicidade e lipotoxicidade. A terapia com insulina diminui a glicemia e previne a falência destas células, proporcionando possibilidades de recuperação das células danificadas. No entanto gatos em remissão continuam intolerantes à glicose por toda a vida, estando num estado pré-diabético que demanda um contínuo controle da obesidade, alimentação, restrição à utilização de fármacos hiperglicemiantes e prevenção de doenças inflamatórias. Segundo Gottlieb e colaboradores (2015), atualmente fatores predisponentes para uma possível recidiva são desconhecidos em gatos, pois não há como prever se gatos em remissão possuem anormalidades metabólicas persistentes ou tolerância normal a glicose, o acompanhamento destes pacientes mesmo após a remissão é essencial

para que não haja reincidência do quadro, nestes casos deve-se fazer a monitorização glicêmica para prevenir uma recaída. Foi realizado um trabalho comparando pesquisas realizadas com felinos diabéticos que utilizavam terapias distintas, os autores concluíram que as fontes pareciam dúbias ou inconsistentes, bem como os estudos e relatórios foram de moderados a pobres, havendo falha em evidenciar a remissão mais profundamente, acompanhando estes pacientes por tempo mais prolongado. A revisão identificou uma considerável heterogeneidade entre os estudos, em parte explicado pela falta de critérios comuns para o diagnóstico e avaliação das medidas de resultados, tais como a remissão diabética. A definição proposta de remissão do diabetes felino, (normoglicemia sem tratamento antidiabético para um mínimo de 4 semanas), parece ser um bom lugar para futuras pesquisas para começar. (GOSTELOW *et al.*, 2014).

## 5 CONCLUSÃO

De acordo com a Pesquisa nacional de saúde, realizada nos domicílios do Brasil (PNS 2013), Os brasileiros possuem 22,1 milhões de gatos distribuídos em 11,5 milhões de unidades domiciliares, com 17,7% dos domicílios possuindo pelo menos um gato. Estes dados confirmam o crescimento da população de felinos domésticos domiciliados e reforçam a ideia de maior preocupação dos proprietários com o bem estar e a saúde dos animais bem como da melhora da qualidade e do da expectativa de vida dos mesmos. O proprietário passou a ter um maior convívio com os gatos de estimação, aproximando-os da rotina familiar e humanizando seus hábitos alimentares e estilo de vida. Diante disso, tem-se observado um aumento no número de gatos diabéticos na prática clínica, uma consequência do sedentarismo, da dieta inadequada, do aumento do tempo de vida e da obesidade.

Por ser uma doença silenciosa, a diabetes mellitus felina causa surpresa nos tutores ao ser diagnosticada. O tratamento invasivo e cauteloso impõe despesas não previstas e requer dedicação, disciplina e mudanças na rotina para ser realizado com precisão e prevenindo efeitos adversos da terapia. Em virtude destas exigências do tratamento, há desconforto de alguns proprietários e não adaptação aos seus custos e aos fatores emocionais envolvidos.

A remissão do diabetes mellitus felino é possível de ocorrer e deve ser a meta almejada no tratamento do gato diabético. O tipo de diabetes apresentado, as características fisiológicas e o metabolismo da glicose na espécie contribuem para este plano. O médico veterinário responsável deve ter condutas claras e conhecimento, a fim de propor ao proprietário o tratamento mais adequado com vistas ao retorno da qualidade de vida do animal. O manejo correto do paciente e a adequação ao tratamento prescrito são fundamentais para o animal ter chances de remissão. Fatores como o diagnóstico precoce, a utilização da insulina de longa ação na frequência e dose correta, dieta pobre em carboidratos, controle glicêmico domiciliar, observação e acompanhamento são decisivos para um resultado positivo o mais cedo possível. A manutenção de um estado remissivo requer cuidados de manutenção e prevenção por parte do proprietário que deve manter a dieta, peso, consultas periódicas de aconselhamento e revisão, para que o gato não recidive a doença.

## REFERÊNCIAS

- APPLETON, D. J. *et al.* Dietary chromium tripicolinate supplementation reduces glucose concentrations and improves glucose tolerance in normal-weight cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 4, n. 1, p. 13-25, Mar. 2002.
- BARBOSA, J. H; OLIVEIRA, S. L; SEARA, L. T. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. **Arquivos Brasileiros de Metabologia e Endocrinologia**, São Paulo, v. 52, n. 6, p. 940-950, Ago. 2008.
- BLOOM, C. A; RAND, J. Evaluation of detemir in diabetic cats managed with a protocol for intensive blood glucose control. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 14, n.8, p. 566-572, Aug. 2012.
- BLOOM, C. A; RAND, J. Feline diabetes mellitus: clinical use of long-acting glargine and detemir. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 16, n.3, p. 205-213, Mar. 2014.
- BRITO, C. F. *et al.* Mecanismo de ação das incretinas e o potencial terapêutico de moléculas relacionadas no tratamento do diabetes tipo 2. **Nova: revista científica**, Contagem, v. 2, n. 2, p. 1-20, 2013. Disponível em: <<http://177.159.202.218:83/index.php/NOVA/article/view/44/31>>. Acesso em: 2 jun. 2016.
- CASELLA, M. *et al.* Home-monitoring of blood glucose in cats with diabetes mellitus: evaluation over a 4-month period. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 7, n. 3, Jun. 2005.
- CLARK, M.; HOENIG, M. Metabolic effects of obesity and its interaction with endocrine diseases. **Veterinary clinics of North America: small animal practice**, Philadelphia, p. 1-19, June 2016. No prelo. Disponível em: <[http://ac.els-cdn.com/S0195561616300201/1-s2.0-S0195561616300201-main.pdf?\\_tid=3ab135e0-42ab-11e6-826c-00000aab0f01&acdnat=1467721567\\_43a379494d5224b9e85d53e00e24d0d1](http://ac.els-cdn.com/S0195561616300201/1-s2.0-S0195561616300201-main.pdf?_tid=3ab135e0-42ab-11e6-826c-00000aab0f01&acdnat=1467721567_43a379494d5224b9e85d53e00e24d0d1)>. Acesso em: 15 jun. 2016.
- COHN, L .A. *et al.* Effects of chromium supplementation on glucose tolerance in obese and nonobese cats. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 60, n. 11, p. 1360-1363, Nov. 1999.
- CORADINI, M. *et al.* Fat mass, and not diet, has a large effect on postprandial leptina but not on adiponectin concentrations in cats. **Domestic Animal Endocrinology**, Stonehan, v. 45, n. 2, p. 79-88, Aug. 2013.
- DA HORA, A. S.; HAGIWARA, M. K. A importância dos aminoácidos na nutrição dos



gatos domésticos. **Clínica Veterinária**, São Paulo, v. 15, n. 84, p. 30-42, 2010.

DANDORA, P.; ALJADA, A.; BANDYOPADHYAY, A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. **Trends Immunology**, Oxford, v. 25, n. 1, p. 4-7, Jan. 2004.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W.; FELDMAN, M. S. Intensive 50-week evaluation of glipizide administration in 50 cats with previously untreated diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Ithaca, v.210, n.6, p.772-777, mar, 1997.

GILOR, C; GRAVES, T. Synthetic insulin analogs and their use in dogs and cats. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 40, n. 2, p. 297-307, Mar. 2009.

GODOY-MATOS, A. F. *et al.* Adipocinas: uma visão geral dos seus efeitos metabólicos. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto-UERG**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, p. 54-60, jan./mar. 2014.

GOSTELOW, R. *et al.* Systematic review of feline diabetic remission: Separating fact from opinion. **The Veterinary Journal**, London v. 202, n. 2, p. 208-221, Nov. 2014.

GOTTLIEB, S; et al. Glycemic status and predictors of relapse for diabetic cats in remission. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 29, n. 1 p. 184-192, Jan. 2015.

FELDMAN, E. C., NELSON, R. W. Diabetes mellitus. **Canine and feline endocrinology and reproduction**. 2.ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1996. p.339-389.

GRECO, D. S. Diagnosis of Diabetes Mellitus in Cats and Dogs. **Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, Philadelphia, v.31, n.5, p.845-853, sep, 2001.

GRECO, D. S; STABENFELDT, G. H. Glândulas endócrinas e suas funções. *In:* CUNNINGHAM, J. G; KLEIN, B. G. (Ed.). **Tratado de fisiologia veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. cap. 34, p. 431-466.

HALL, M. J. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucagon-like peptide-1 analog liraglutine in healthy cats. **Domestic Animal Endocrinology**, Stoneham, v. 51, p. 114-121, Apr. 2015. doi: 10.1016/j.domaniend.2014.12.001.

HOEMKJAER, K. M. *et al.* Insulin detemir treatment in diabetic cats in a practice setting. **Journal of feline medicine and surgery**, London, v. 17, n. 2, p. 144-151, Feb. 2015.

HOENIG, M. *et al.* Insulin sensitivity, fat distribution, and adipocytokine response to different diets in lean and obese cats before and after weight loss. **American journal of physiology: regulatory, integrative and comparative physiology**, Bethesda, v. 92, n. 1, p. 227-234, Aug. 2006.

HUTLEY, L.; PRINS, J.B. Fat as an endocrine organ: relation to the metabolic syndrome. **American Journal Medicine Science**, Philadelphia, v. 330, n. 6, p. 280-289, Dec. 2005.

IBGE. **Pesquisa nacional de saúde 2013**. Rio de Janeiro, 2015.

LEDERER, R. *et al.* Chronic or recurring medical problems, dental disease, repeated corticosteroid treatment, and lower physical activity are associated with diabetes in Burmese cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Melbord, v. 17, n. 3, p. 433-439, May 2003.

LURYE J.; BEHREND, E. N. Diabetes mellitus. *In*: LAPPIN, M. R. **Feline internal medicine secrets**. Philadelphia: Hanley & Belfus, 2001. cap.56, p. 276-288.

MARCHETTI, J. Y. H. **Diabetes mellitus em gatos**. 2007. 107 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Clínica Médica de Pequenos Animais)-Universidade Castelo Branco, São Paulo, 2007. Disponível em: <<http://docplayer.com.br/586906-Diabetes-mellitus-em-gatos.html>>. Acesso em: 20 mar. 2015.

MICHELS, G. M. *et al.* Pharmacokinetics of the antyhyperglycemic agent metformin in cats. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 60, n. 6, p. 738-742, June 1999.

PÖPPL, A.G. *et al.* Frequency of Endocrinopathies and Characteristics of Affected Dogs and Cats in Southern Brazil (2004-2014). **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 44, n., p., jun, 2016.

RAND, J. S.; MARTIN, G.J. Management of Feline Diabetes. **Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, Philadelphia v.31, n.5, p.881-913, sep, 2001.

RAND, J.; Pathogenesis of feline diabetes. **Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, Philadelphia, v. 43, n. 2, p. 221-231, Mar. 2013.

RAND, J. S; MARSHALL, R. D. Diabetes mellitus in cats. **Veterinary clinics of North America: small animal practice**, Philadelphia, v. 35, n. 1, p. 211-224, Jan. 2005.

REUSCH, C.E.; PADRUTT, I. New incretin hormonal therapies in humans relevant to diabetic cats **Veterinary clinics of North America: small animal practice**. Philadelphia, v. 43, n. 2, p. 417-433, Mar. 2013.

RIEDERER, A. *et al.* Effect of the glucagon-like peptide-1 analogue exenatide extended release in cats with newly diagnosed diabetes mellitus. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 30, n. 1, p. 92-100, Jan./Feb. 2016.

ROOMP, K.; RAND, J. Intensive blood glucose control is safe and effective in diabetic cats using home monitoring and treatment with glargine. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 11, n. 8, p. 668-682, Aug. 2009.

SCOTT-MONCRIEFF, J. C. Insuline resistance in cats. **Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, Philadelphia, v. 40, n. 2, p. 241-257, Mar. 2010.

SHELTON, G. D. Neuromuscular Disorders. In: AUGUST, J. R. Consultations in Feline internal medicine. Philadelphia: Saunders company, 1994. v.2, p.407.

SPARKES, A. H. *et al.* Consensus guidelines on the practical management of diabetes mellitus in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 17, n. 3, p. 235-250, Mar. 2015.

SURMAN, S.; FLEEMAN, L. Continuous glucose monitoring in small animals. **Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, Philadelphia, v. 43. n. 2, p. 381-406, Mar. 2013.

TILG, H; MOSCHEN, A. R. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. **Molecular Medicine Society**, Cambridge, v. 14, n. 3-4, p. 222-231, Mar./Apr. 2008.

ZINI, E.; *et al.* Endocrine pancreas in cats with diabetes mellitus. **Veterinary Pathology**, New York, v. 53, n. 1, p. 136-144, Jan. 2016.

ZORAN, D.L.; RAND, J.S. The role of diet in prevention and management of feline diabetes. **Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, Philadelphia, v. 3, n. 2, p. 233-243, Mar. 2013.