

DIABETES MELLITUS EM PEQUENOS ANIMAIS: ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO E MONITORIZAÇÃO*

1. INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus é um distúrbio complexo que resulta da incapacidade das ilhotas pancreáticas secretar insulina e/ou de ação deficiente da insulina nos tecidos. Esta é uma endocrinopatia muito comum dos cães e gatos e pode ser fatal se for incorretamente diagnosticada ou inadequadamente tratada.

A insulina é produzida nas células beta das ilhotas de Langerhans do pâncreas e é armazenada em vesículas do Aparelho de Golgi em uma forma inativa (pró-insulina). Nessas células existem receptores celulares que detectam níveis de glicose plasmática (hiperglicemia) após uma alimentação rica em carboidratos. A insulina é ativada e liberada na circulação sanguínea.

A captação de glicose pela célula se dá pelo encaixe da insulina com um receptor específico existente na membrana celular. Esse complexo sofre endocitose, permitindo a entrada de glicose, eletrólitos e água para a célula. A glicose é então metabolizada (através da glicólise e do ciclo de Krebs). A insulina sofre degradação pelas enzimas intracelulares e o receptor é regenerado, reiniciando-se o processo.

Quanto mais o complexo insulina/receptor é endocitado, mais glicose entra na célula, até que o plasma fique hipoglicêmico. Essa hipoglicemia, entretanto, não é imediata, pois a regeneração do receptor é limitante da entrada de glicose na célula, de forma a possibilitar somente a quantidade de glicose necessária, evitando, assim, o excesso de glicose intracelular.

Como resultado dessas ações, ocorre a queda gradual da glicemia (hipoglicemia) que estimula as células alfa-pancreáticas a liberar glucagon, hormônio que possui ação antagônica à insulina.

Os hormônios pancreáticos, insulina e glucagon, possuem ação regulatória sobre a glicemia plasmática. Não são os únicos envolvidos no metabolismo dos carboidratos.

* Seminário apresentado na disciplina Bioquímica do Tecido Animal no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da UFRGS pela aluna IZAMARA APARECIDA DE OLIVEIRA no semestre 2003/1. Professor da disciplina: Félix H. D. González.

Os hormônios sexuais, a adrenalina, os glicocorticóides e os hormônios tireoidianos também têm influência na glicemia.

A grande maioria das células do organismo é dependente da insulina para captar glicose (o neurônio e os hepatócitos são exceções, pois não têm receptores específicos para insulina, sendo a glicose absorvida por difusão).

A deficiência na produção ou ausência total de insulina ou dos receptores caracteriza uma das doenças metabólicas mais comuns, a Diabetes Mellitus.

2. ETIOLOGIA

2.1 Diabetes Mellitus Insulino-Dependente (DMID)

Também chamada de Diabetes Tipo I é a forma mais comumente encontrada no cão e no gato. Caracteriza-se por hipoinsulinemia e elevação mínima ou inexistente na insulina endógena após a administração de um secretagogo de insulina, por exemplo, glicose.

Dentre os fatores que podem estimular esta enfermidade, podemos encontrar ileíte, pancreatite, amiloidose ilhota-específica nos gatos, doenças e drogas antagonistas da insulina (hiperadrenocorticismo, aumento do hormônio do crescimento, progesterona).

A perda da função das células beta é irreversível e torna obrigatória a terapia de insulina a longo prazo para manter o controle glicêmico do estado diabético.

2.2 Diabetes Mellitus Não Insulino-Dependente (DMNID)

Também chamada de Diabetes Tipo II, é uma forma raramente encontrada nos cães, mas aproximadamente 20% dos gatos apresentam este tipo de diabetes. Neste caso a destruição das células beta não constitui a alteração patológica predominante, mas sim ocorre prejuízo da secreção de insulina por parte das células beta, resistência à insulina nos tecidos responsivos à insulina e/ou aceleração da produção de glicose hepática.

Dentre os fatores que podem estimular esta enfermidade podemos encontrar a obesidade e a deposição de amilóide ilhota específica nos felinos.

Como as células beta mantêm um pouco da função secretora de insulina, a hiperglicemia tende a ser suave, a cetoacidose torna-se incomum e a necessidade de insulino terapia torna-se variável.

3. SINAIS CLÍNICOS

Os sinais clínicos não se desenvolvem até que a hiperglicemia resulte em glicosúria e sempre irão depender da gravidade da cetoacidose.

Devido à hiperglicemia, os rins não conseguem mais reabsorver toda a glicose, então o excesso é excretado pela urina. Uma vez que a perda de glicose pela urina envolve necessariamente a perda de água e de eletrólitos; ocorre poliúria, desidratação e hemoconcentração.

A deficiência de insulina tem efeito marcado sobre o metabolismo de gordura. A gordura é usada pelo animal normal como meio de armazenar energia alimentar. O fígado e o tecido adiposo convertem carboidratos em gordura para armazenagem. No animal privado de insulina, a utilização de glicose é deprimida e o animal é forçado a mobilizar gordura dos depósitos corporais para fornecer energia para a função celular. O tecido adiposo é catabolizado e os ácidos graxos resultantes são oxidados, primariamente no fígado, em dois carbonos da acetil coenzima A e esta, quando acumulada, é convertida em ácido acetoacético, beta-hidroxi butírico e acetona, constituindo os corpos cetônicos. A cetonemia e a cetonúria resultante, contribuem para a perda urinária de sódio, aumentando a desidratação, e causando o odor cetônico. Devido à intensa desidratação o animal apresentará polidipsia e devido à falta de energia, apresentará polifagia.

A diminuição da glicose resultante da deficiência de insulina causa um aumento marcante na gliconeogênese, o que deve envolver um aumento significativo no catabolismo das proteínas. A degradação de aminoácidos levará ao quadro de azotemia, e então ao desencadeamento do vômito.

A catarata é um sinal que aparecerá muito rapidamente, isto porque o cristalino é permeável a glicose, convertendo-a em fructose e sorbitol, que permanecem nas células

levando a um acúmulo osmótico de água, intumescência e agregação de proteínas, causando então a opacidade que caracteriza a catarata.

Para tentar reverter o quadro de acidose metabólica, o organismo produzirá uma alcalose respiratória, fazendo uma taquipnéia. A Tabela 1 ilustra as principais complicações decorrentes da diabetes.

Tabela 1: Complicações que podem ocorrer na Diabetes Mellitus.

Complicação	Manifestação clínica
cetoacidose	vômito, depressão, colapso, respiração de Kussmaul (taquipnéia)
catarata	cegueira
retinopatia	lesões oftalmoscópicas
neuropatia	fraqueza
pancreatite	vômito, dor abdominal
insuficiência pancreática exócrina	diarréia, perda de peso
lipidose hepática	hepatomegalia
glomerulonefropatia	insuficiência renal oligúrica
infecções bacterianas urinárias	cistite, pielonefrite
infecções bacterianas respiratórias	pneumonia (tosse, dispnéia e febre)
infecções bacterianas cutâneas	piodermite

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da Diabetes Mellitus requer um registro dos sinais clínicos apropriados (poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso, entre outros) em associação com hiperglicemia de jejum e glicosúria. Além disso, podem se verificar alterações no hemograma, de acordo com a causa primária, bem como alteração nas enzimas pancreáticas. A cetonúria ocorrerá somente em casos de cetoacidose muito avançada.

Para o diagnóstico da diabetes em felinos, pode-se recorrer à dosagem de frutossamina. Esta é uma proteína sérica que em casos de hiperglicemia persistente sofre glicosilação. Portanto sua dosagem não sofre alteração devido à hiperglicemia do estresse, muito comum nos felinos.

Para se estabelecer o diagnóstico da Diabetes Mellitus, deve-se obter uma avaliação laboratorial completa, incluindo contagem sanguínea completa, quadro bioquímico sérico, ensaio sérico de lipase e urinálise com cultura bacteriana.

Alterações clínico-patológicas comuns associadas à Diabetes Mellitus:

- Hemograma: leucocitose neutrofílica;
- Perfil bioquímico: hiperglicemia, hipercolesterolemia, elevação da ALT, elevação da FAS, hiperamilasemia, hiperlipasemia;
- Urinálise: glicosúria, cetonúria, proteinúria, bacteriúria, hematúria, piúria, densidade específica geralmente $< 1,020$.

5. TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS

Os objetivos principais da terapia inicial na diabetes são proporcionar uma quantidade adequada de insulina para normalizar o metabolismo intermediário, restaurar as perdas hídricas e eletrolíticas, corrigir a acidose e identificar os fatores precipitantes. O importante é não forçar o retorno à normalidade muito rapidamente, sendo que este o processo deve levar de 36-48 horas.

5.1 Fluidoterapia

Deve-se corrigir a desidratação usando, preferencialmente solução de NaCl 0,9%, evitando o Ringer Lactato, visto que o lactato é precursor de glicose.

Na cetoacidose também ocorre uma hipercalemia, isto porque o potássio que normalmente está presente em maior quantidade dentro das células, está sendo trocado pelo hidrogênio, que estará muito abundante no espaço extracelular. Durante a fluidoterapia a concentração sérica do potássio cairá devido a reidratação (diluição), correção da acidemia, consumo celular insulina-mediado de potássio e perdas urinárias contínuas, tornando necessário sua suplementação. Deve-se considerar que a velocidade de administração não deve exceder 1 mEq/kg de peso corporal/h.

A terapia com bicarbonato torna-se geralmente desnecessária quando o bicarbonato plasmático for de 12 mEq/l ou maior, especialmente se o paciente estiver alerta. O bicarbonato não deve ser administrado através de infusão de volume.

Deve-se corrigir a acidose metabólica lentamente na circulação periférica, evitando portanto alterações importantes no pH do líquido cerebrospinal.

5.2 Insulinoterapia

A insulina pode ser de origem bovina, suína ou humana biossintética. De acordo com sua ação, podem ser classificadas em rápida, regular ou semilenta, lenta e ultralenta. A via de administração é sempre subcutânea, a exceção da insulina cristalina que pode ser administrada por via intravenosa.

O objetivo da insulinoterapia inicial, utilizando somente insulina regular de ação rápida ou semilenta é o de reduzir lentamente a concentração sanguínea de glicose para 200 a 250 mg/dl, preferencialmente por um período de tempo de 8 a 10 horas. É ideal um declínio horário de aproximadamente 75 mg/dl.

A insulina inicial de escolha para o cão diabético é a insulina lenta administrada como uma única injeção matinal. No caso dos cães pequenos (< 15 kg) deve-se administrar aproximadamente 1 U/kg de peso corporal. No caso de cães grandes (> 25 kg) deve-se administrar aproximadamente 0,5 U/kg.

A insulina inicial de escolha para o gato diabético é a insulina ultralenta e deve-se administrar de 1 a 3 U total como uma única injeção matinal.

As Tabelas 2 e 3 mostram os diferentes tipos de insulina, suas características e o regime inicial de insulinoterapia em felinos.

5.3 Terapia dietética

Independente da terapia utilizada, deve-se instituir uma terapia dietética, tendo como objetivo reduzir o peso, manter uma regularidade e minimizar as flutuações pós-prandiais.

Na composição da dieta, é importante que a quantidade de energia não seja muito baixa, a ponto de não fornecer o suficiente para o metabolismo e que não seja muito alta, para que o animal não ganhe muito peso. Devem-se incluir fibras solúveis e

insolúveis principalmente. As dietas que contêm quantidades elevadas de fibras ajudam a promover a perda de peso e absorção de glicose lenta a partir do trato intestinal, a reduzir flutuações pós-prandiais na glicose sanguínea e a potencializar o controle da hiperglicemia (Tabelas 4 e 5).

Tabela 2: Características dos diferentes tipos de insulina.

Tipo de insulina	Via de administração	Duração da ação	Início	Tempo de efeito máximo (h)	Duração do efeito (h)
Regular	subcutânea	rápida	10-30 min	1 - 5	4 - 10
Lente	subcutânea	intermediária	< 1h	2 - 8	6 - 14
Neutral Protamine Hagedorn (NPH)	subcutânea	intermediária	0,5 - 3 h	2 - 8	4 - 12
Protamine Zinc Insulin (PZI)	subcutânea	longa	1 - 4 h	3 - 12	6 - 24
Ultralente	subcutânea	longa	1 - 8 h	4 - 16	8 - 24

Tabela 3: Regime inicial de insulino terapia para gatos diabéticos.

Tipo de insulina	Dose inicial (U)	Frequência de administração	Plano de alimentação	Dose de ajuste (U/dose)
Lente	2 - 3	duas vezes	duas vezes ou livre	0,5 - 1
Neutral Protamine Hagedorn	1	duas vezes	duas vezes ou livre	0,5 - 1
Protamine Zinc	1 - 3	uma ou duas vezes	duas vezes ou livre	0,5 - 1
Ultralente	1 - 3	uma ou duas vezes	duas vezes ou livre	0,5 - 1

Lente e Ultralente: Laboratório Eli Lilly, Indianápolis (USA).

Para os caninos é importante o uso de carboidratos complexos e a alta quantidade de fibras, principalmente insolúveis; e para os felinos é importante a baixa quantidade de carboidratos e a alta quantidade de proteínas.

É necessário levar em conta o pico pós-prandial de glicemia, que ocorrerá em torno de 1 a 2 horas e o tempo que a insulina de eleição levará para iniciar seu efeito. Deve-se disponibilizar $\frac{1}{2}$ da quantidade total de alimento diário tentando aproximar o pico de glicemia com o pico de início de funcionamento da insulina. Dentro da estrutura horária da ação da insulina sirva o restante do alimento em pequenas múltiplas porções para minimizar o efeito hiperglicêmico de cada refeição. Para os felinos, pode-se deixar o alimento à vontade, devido aos seus hábitos alimentares.

Tabela 4: Rações comerciais para cães diabéticos e valores aproximados de sua constituição.

Produto	Tipo	Calorias (Kcal)	Gordura*	Proteína*	Fibra bruta*	Tipo de fibra
Hill's Pet Nutrition	seca	223	6,9	16,7	16,8	insolúvel
	úmida	347	12,0	16,5	13,5	insolúvel
Eukanuba Veterinary Diets Formula Glucose Control	seca	253	8,0	29,0	2,9	solúvel
Purina -Fórmula Canine Diet	seca	276	6,0	22,8	15,2	mista
	úmida	204	8,4	44,1	19,2	mista
Waltham Veterinary Diet	seca	223	7,5	20,0	4,5	mista

* Base seca.

Tabela 5: Comparação entre ração canina e felina Royal Canin de baixa energia.

Constituinte	Ração canina	Ração felina
Proteína (%)	30	38
Gordura (%)	9,5	9,8
Amido (%)	18	20
Fibras alimentares (%)	27	17
Energia metabolizável (kCal/kg)	2.918	3.178

5.3 Agentes hipoglicêmicos orais

Para utilizar estas drogas como tratamento é necessária uma certa capacidade secretora de insulina endógena por parte das células beta. Entre eles encontram-se:

Sulfoniluréias: glipizida, nome comercial Glucotrol. Dose de 2,5 a 5 mg PO 12/12h. Utilizada mais para felinos, esta droga estimula diretamente a secreção de insulina e apresenta muitos efeitos adversos, o que torna seu uso um tanto restrito. Os efeitos adversos mais comumente encontrados são gastrintestinais, como vômitos.

Acarbose: dose de 12,5 a 25 mg PO 12/12h. Utilizado mais para cães, atua por inibição enzimática da alfa-amilase e a alfa-glicosidase diminuindo a absorção de glicose. Os efeitos adversos mais comumente encontrados são os gastrintestinais, como diarreia.

5.4 Plantas hipoglicemiantes

Algumas plantas são utilizadas popularmente no intuito de diminuir a glicemia, entre elas estão o *Cissus sicyoides* e o *Arcticum* sp. , utilizado na homeopatia.

6. COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO DA DIABETES

O conhecido Fenômeno de Somogyi ocorre devido à administração de altas doses de insulina. A administração de hiperdosagem de insulina no paciente provocando uma hipoglicemia geralmente subclínica mais grave, seguida por hiperglicemia. Quando a concentração de glicose cai para níveis abaixo de 60 mg/dl, diversos mecanismos fisiológicos começam a elevá-la de volta aos níveis normais e eventualmente, acima do normal. Até a manhã seguinte, a concentração glicêmica pode estar extremamente elevada (400-800mg/dl).

7. PROGNÓSTICO

O prognóstico irá depender muito mais da compreensão e disciplina do proprietário do que propriamente da patologia, ficando muito mais reservado no caso dos felinos, devido à dificuldade no manejo desta espécie.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BEHREBD, E.N., GRECO, D.S. Feline Diabetes Mellitus: Evaluation of treatment. *Compendium* v.22, n.5, p.440-450, 2000.

BEHREBD, E.N., GRECO, D.S. Treatment of Feline Diabetes Mellitus: overview and therapy. *Compendium* v.22, n.5, p.423-427, 2000.

CHAMPE, P.C., HARVEY, R.A. Efeitos metabólicos da insulina e do glucagon. In: *Bioquímica Ilustrada*. 2.ed. Porto Alegre:Artes Médicas, 1996, p.275-285.

ETTINGER, S.J. Distúrbios do Pâncreas Endócrino. In: *Manual de Medicina Interna Veterinária*, São Paulo: Manole. 1996. p.621-630.

NELSON, R.W. Diabetes Melito. In: BIRCHARD, S.J., SHERDING, R.G. *Clínica de Pequenos Animais*. São Paulo: Roca, 1998. p.283-291.

PLUMB, D.C. Drug Monographs – Acarbose. In: *Veterinary Drug Handbook*. 4.ed. Minnessota, 2002. p.1-2.

REMILLARD, R.L. Nutritional management of diabetic dogs. *Compendium* v.21, n.8, p. 699-713. 1999.

SWENSON, M.J., REECE, W.O. Secreções endócrinas do pâncreas. In: *Dukes Fisiologia dos Animais Domésticos*. 11.ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1993. p.589-591.