

## DIABETES MELITO

### *DIABETES MELLITUS*

Irene Breitsameter<sup>1</sup> Luiz Carlos Ribeiro Fan<sup>2</sup>  
Cláudio Baptista de Carvalho<sup>3</sup>

### - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA -

#### RESUMO

É apresentada revisão bibliográfica sobre diabetes melito animal. Esta enfermidade sistêmica envolve um grupo heterogêneo de alterações metabólicas podendo ser incriminada na etiologia de várias enfermidades. O seu diagnóstico é incomum em medicina veterinária e apesar de ocorrer em várias espécies, tem sido descrita principalmente em cães e gatos. A presente revisão enfoca o diagnóstico (clínico e laboratorial) e as alterações no tratamento, comentando a ação rápida, intermediária e lenta da insulina, bem como as complicações que a terapia insulínica pode determinar.

**Palavras-chave:** diabetes melito, insulina, cão.

#### SUMMARY

The authors presented a bibliographic review of animal *diabetes mellitus*. This systemic disease involves an heterogenic group of metabolic diseases

and causes many different diseases. The diagnosis from *diabetes mellitus* were incomun in veterinary medicine and it was described in dogs and cats but it is present in different species. The present review related the clinical and laboratorial diagnosis and the treatment. The rapid, intermedium and slow actions from insulin were related. Complications of the drugs also were related.

**Key words:** *diabetes mellitus*, insulin, dog

#### INTRODUÇÃO

Diabetes melito é síndrome determinada por grupo heterogêneo de alterações metabólicas caracterizada por hiperglicemia e deficiência relativa ou absoluta de insulina com tendência a desenvolvimento de complicações (SANTIAGO, 1986; WHITE et al., 1988).

Objetiva-se estabelecer uma rotina clínica para o diagnóstico e o tratamento da enfermidade chamando a atenção para as formas de ação da insulina bem como sobre as complicações que ocorrem quando do seu uso.

<sup>1</sup>Médico Veterinário, Mestre, Hospital de Clínicas Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Avenida Bento Gonçalves, 9090, 91540-000 - Porto Alegre, RS.

<sup>2</sup>Médico Veterinário, Mestre, Professor Titular, Departamento de Clínica de Pequenos Animais, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). 97119-900 - Santa Maria, RS.

<sup>3</sup>Médico Veterinário, Doutor, Professor Titular, Departamento de Clínica de Pequenos Animais, UFSM.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é realizado pela manifestação de poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso (KIRK, 1984; MILNE, 1989). São observados desidratação, catarata, hepatomegalia, vômito, oligúria, depressão e coma. Em gatos, pode ser notada icterícia (MILNE, 1989).

A confirmação laboratorial pode ser feita através da determinação da glicemia de jejum. A concentração sangüínea normal de glicose é de 71-115mg/dl no cão e 53-120mg/dl no gato (DUNCAN & PRASSE, 1982). Após a alimentação, as taxas de glicose sangüíneas no cão normal chegam a 160mg/dl em 30-60 minutos e voltam a valores basais em 120-180 minutos (ETTINGER, 1983). O encontro repetido de valores acima de 150mg/dl é usualmente considerado evidência de diabete (KIRK, 1984), sendo freqüentes concentrações acima de 300mg/dl (ETTINGER, 1983). Deve-se diferenciar hiperglicemia do diabetes daquela que ocorre no estado de tensão, após a refeição e no uso de certos medicamentos como corticóide, estrógeno e progesterona (KIRK, 1984). A lipemia pode ser observada interferindo nos métodos de dosagem de glicose (DUNCAN & PRASSE, 1982).

A glicosúria ocorre quando a glicose sangüínea exceder o limiar renal (que é em média 180mg/dl) (DUNCAN & PRASSE, 1982) e deve ser feita diferenciação da que ocorre na enfermidade renal primária por testes de função renal (ETTINGER, 1983; KIRK, 1984).

As provas de tolerância à glicose podem ser realizadas por via oral ou venosa em animais com hiperglicemia persistente abaixo do limiar renal, não sendo necessária nos casos em que exceda o limiar renal (DUNCAN & PRASSE, 1982). Consta da administração de 1g/kg de glicose em solução a 50%. No animal sadio a glicose sangüínea retorna à metade da concentração alcançada em 20 minutos e ao normal em 60 minutos. Na intolerância o retorno aos níveis basais ficam retardados (DOXEY, 1983; KIRK, 1984). O hiperadrenocorticismismo pode ocasionar resultados similares (DUNCAN & PRASSE, 1982).

O teste de sensibilidade à insulina serve para diferenciar o diabetes melito de origem pancreática da hiperglicemia resultante da ação dos hormônios adrenocorticais ou adenohipofisários. É administrada uma dose teste de insulina. Sendo a produção de insulina insuficiente, a dose teste provocará queda intensa do nível de glicose sangüínea. Se a hiper-glicemia for devida a hormônios adrenocorticais ou adenohipofisários a dose teste de insulina produzirá pequeno declínio na glicose sangüínea (GUYTON, 1977).

A determinação da hemoglobina glicosilada pode ser usada para controlar os níveis de glicose e a eficiência terapêutica com insulina no diabetes melito (STEVENS et al., 1978; SUENDSEN et al., 1980; MAHAFFEY & CORNELIUS, 1982; SMITH et al., 1982; FLORIANO & FAN, 1988). A determinação da albumina glicosilada reflete a concentração de glicose plasmática nos 7 a 10 dias precedentes (MAHAFFEY et al., 1984).

O controle da função renal e hepática é aconselhável para avaliar as complicações do diabetes melito (KIRK, 1984).

## TRATAMENTO

O tratamento está relacionado com a sintomatologia clínica e fase da enfermidade.

O diabetes melito pode ser dividido em 4 fases:

- a) - pré-clínica: caracterizada por hiperglicemia pósprandial prolongada;
- b) - subclínica: caracterizada por hiperglicemia persistente com valores abaixo do limiar renal;
- c) - clínica: caracterizada por hiperglicemia persistente que excede o limiar renal, e
- d) - ceto-acidose: caracterizada por hiperglicemia, glicosúria, cetonemia, cetonúria e acidose metabólica (WOLF, 1970; DUNCAN & PRASSE, 1982).

Nas fases do diabetes em que exista incapacidade do organismo em manter a glicemia em níveis normais, mas estes valores não ultrapassem o limiar renal e os sintomas clínicos do diabetes não estejam presentes, o controle da hiperglicemia pode ser feito pelo cuidado na alimentação, diminuindo a ingestão de açúcar e carboidratos, baseando a alimentação em proteínas.

Para a hiperglicemia podem ser utilizados hipoglicemiantes orais. O produto "Metformin" na dose de 250-500mg duas vezes por dia administrado com a alimentação, pode ser recomendado nos casos de intolerância à glicose associada à obesidade ou quando em combinação com a insulinoterapia para diminuir a dose de insulina (MILNE, 1989). No Brasil este produto encontra-se associado à clorpropamida (Obinese<sup>a</sup>). A droga talbutamida (Rastinon<sup>b</sup>), tem severos efeitos hepatotóxicos no cão, não sendo recomendada.

As sulfoniluréias, clorpropamida (Diabinese<sup>b</sup>) e acetohexamida (Dimelor<sup>c</sup>) têm sido usadas com sucesso em cães, mas são teratogênicas (KIRK, 1981).

A insulina é o principal fármaco utilizado no controle do diabetes. É um polipeptídeo extraído do pâncreas do bovino ou suíno. As diferenças consistem

na seriação e tipo de aminoácidos, não sendo diferentes na atividade, mas apresentam diferenças antigênicas (WOLF, 1970).

### **Ação rápida**

A insulina não modificada (insulina regular) é a forma extraída do pâncreas, solúvel, de ação rápida e curta duração e é pouco utilizada por conter impurezas (WOLF, 1970). Somente esta pode ser administrada por via intravenosa, sendo que o efeito máximo varia de meia a duas horas, permanecendo por uma a quatro horas. Seu uso é indicado na ceto-acidose (NELSON, 1984).

A insulina cristalina zíncica (IC) é comumente usada por ser de uso subcutâneo e por ter efeito rápido (WOLF, 1970), tendo o início do efeito em meia hora, o efeito máximo em duas a seis horas e duração de até dez horas (NELSON, 1984).

### **Ação intermediária**

A insulina protamina zíncica (IPZ) tem absorção mais lenta nos tecidos (WOLF, 1970). No gato o pico de ação é de seis a doze horas, por via subcutânea, sendo necessária uma administração diária (NELSON, 1984).

A insulina globulina zíncica precipita no pH dos tecidos resultando numa lenta absorção (WOLF, 1970).

A insulina NPH ("Neutral Protamin Hagedorm") também denominada isofane, é cristalina e insolúvel (WOLF, 1970) de uso subcutâneo, apresentando o início de seu efeito em uma a três horas (NELSON, 1984). Para o cão a dose inicial é de 0,5-1U/kg (com efeito máximo em duas a dez horas) e para o gato 0,25-0,5U/kg (com um pico de ação de duas a seis horas) (ETTINGER, 1983; NELSON, 1984). No cão a duração do efeito é de oito a vinte e quatro horas; no gato são necessárias duas aplicações por dia de insulina NPH para controlar a hiperglicemia (NELSON, 1984).

### **Ação lenta**

A insulina lenta não contém proteínas adicionais (por este motivo são menos alergênicas) (WOLF, 1970). No cão e gato a absorção e duração do efeito é similar à insulina NPH (NELSON, 1984). São encontradas no mercado a IC, IPZ e a NPH (WOLF, 1970). A insulinas NPH e IPZ são usualmente utilizadas na terapia de cães e gatos sendo aplicadas pelos proprietários (NELSON, 1984). Segundo KIRK (1984) a insulina NPH 100 é a mais utilizada.

Existe disponível no mercado a insulina de ação rápida: "Iolin" Insulina 100 simples (suína e bovina<sup>o</sup>), e o "Actrapide"<sup>d</sup> e de ação intermediária: "Iolin NPH" 100, Insulina NPH 100 (suína<sup>o</sup>), "Biohulin" 100<sup>o</sup>.

O controle diário de glicose urinária (pela manhã) é fundamental para adequar a dosagem de insulina que deve ser aumentada ou diminuída (KIRK, 1984). Os ajustes na dosagem devem ser de 1 a 2 unidades para mais ou para menos (ETTINGER, 1983).

Após a administração da insulina o animal deve receber 10-25% da ração diária e o restante oito a dez horas após, correspondendo à maior atividade da insulina evitando assim a hipoglicemia (KIRK, 1984).

Em alguns casos é aconselhável hospitalizar o animal para controlar e ajustar as dosagens (KIRK, 1984). A comparação entre a determinação da glicose sanguínea e urinária em amostras coletadas simultaneamente é aconselhável, pois existem limiares renais variáveis entre os animais. A presença de corpos cetônicos na urina também é indicador para a terapia insulínica (KIRK, 1984).

É importante lembrar que o aparelho de injeção de insulina 100 tem o equivalente a 1ml.

### **Complicações na terapia insulínica**

A hiperdosagem de insulina resulta no aparecimento de hipoglicemia (KIRK, 1984) caracterizada por fraqueza, depressão, convulsões e coma, podendo levar à morte por depressão do centro respiratório (NELSON & FELDMAN, 1983). A hipoglicemia deve ser controlada com a administração de xarope contendo glicose, por via oral ou por fricção na mucosa bucal, se o animal estiver em convulsão (ETTINGER, 1983; KIRK, 1984).

A subdosagem de insulina pode determinar o retorno dos sintomas ocorrendo o aparecimento de seqüelas como a catarata (KIRK, 1984).

Sendo a insulina exógena uma proteína estranha, pode ocorrer a formação de anticorpos (a insulina suína é menos antigênica do que a bovina) que podem ser a causa de resistência à terapia insulínica (NELSON & FELDMAN, 1983; MILNE, 1989).

As necessidades de insulina são afetadas pelo exercício e se este for em excesso pode determinar hipoglicemia (MILNE, 1989); portanto, para os animais diabéticos o exercício deve ser constante (KIRK, 1984), porém moderado.

Níveis altos de progesterona ou glicocorticóides, assim como podem determinar diabetes secundário, podem ser a causa de resistência ao tratamento insulínico. O controle nos níveis de progesterona e

glicocorticóides (quando forem fatores determinantes) pode resultar na reversibilidade do diabetes se não ocorrer a exaustão das células B (KIRK, 1984; MILNE, 1989). Recomenda-se que as fêmeas com diabetes sejam submetidas à ooforectomia.

A dieta no cão diabético deve constar de 75kcal/kg para os de pequeno porte e 55kcal/kg para os de porte grande (KIRK, 1984), duas vezes ao dia, com alimentos contendo alta quantidade de proteínas e baixa quantidade de carboidratos (relação 4/1) (KIRK, 1984; MILNE, 1989) sendo a ração dividida em duas partes e oferecida de acordo com a administração de insulina.

Na terapia do diabetes tem sido pesquisado o transplante intra-hepático de ilhotas pancreáticas, mas a técnica ainda necessita de estudos complementares (ALEJANDRO et al., 1988).

### Tratamento da cetoacidose diabética

A fase de cetoacidose diabética exige um maior controle laboratorial e terapêutico em função da gravidade do quadro.

Para realização da terapia é necessário acompanhamento laboratorial através do hemograma, análise de urina, proteína sérica total, uréia nitrogenada, glicose sangüínea, uréia, amilase ou lipase, ionograma ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ) e gasometria (pH,  $\text{pCO}_2$ ,  $\text{pO}_2$ ,  $\text{HCO}_3$ ). Esses pacientes devem ter ventilação assistida, uma veia cateterizada e sondagem uretral para o controle da produção de urina (KIRK, 1984).

Havendo necessidade de reposição rápida de volume sangüíneo, recomenda-se a administração de 90ml/kg durante a primeira hora, seguindo-se uma velocidade mais lenta. Frequentemente ocorre desidratação de 10-15%. É recomendada a reposição com Ringer lactato ou solução de cloreto de sódio a 0,9%. Os líquidos hipotônicos devem ser evitados pois podem resultar em edema cerebral (KIRK, 1984). A desidratação dificulta a absorção de insulina por via intramuscular e subcutânea (MILNE, 1989).

Geralmente ocorre deficiência de sódio e potássio, porém as concentrações desses eletrólitos podem estar normal devido à perda de água livre. Também o potássio sangüíneo pode manter as suas concentrações às custas dos valores intracelulares. Ocorre hipopotassemia resultante da administração de insulina pois esta pode facilitar a entrada de  $\text{K}^+$  intracelular independente de sua ação sobre o transporte de glicose. Durante as primeiras oito a doze horas da terapia com insulina é necessário determinar as concentrações de  $\text{K}^+$  sérico a cada duas horas. A reposição de potássio será feita se a concentração for inferior a 3mEq/l que será acompanhada de fraqueza muscular

e declínio rápido da concentração sérica de glicose. O potássio pode ser administrado na forma de cloreto ou fosfato em soluções de 40mEq/l, num ritmo de 0,5mEq/kg/h (KIRK, 1984). Se não for possível controlar os eletrólitos, o potássio deve ser administrado por via oral (MILNE, 1989).

Associado à hipopotassemia pode ocorrer hipofosfatemia que prejudica o equilíbrio ácido-base, uma vez que resulta na diminuição de 2,3-difosfogliconato intra-eritrocitário resultando numa diminuição na liberação de oxigênio para os tecidos. A administração de fosfato pode ser feita na razão de 15 a 20mEq/l (KIRK, 1984).

O acetato (por ser cetogênico) e o lactato (pela acidose láctica) não são alcalinizantes aconselháveis na acidose diabética (KIRK, 1984). O bicarbonato de sódio pode ser administrado na dose de 1-2mEq/kg quando não se dispuser dos valores gasométricos (ROBELLO & CROWE, 1989).

Na ceto acidose diabética é recomendado o uso da insulina cristalina que pode ser administrada pelo método intermitente na dose de 1-2U/kg para cães e 0,5U/kg para gatos a cada duas a seis horas, até a concentração de glicose atingir 200mg/dl sendo as determinações feitas a cada duas horas. A partir dessa concentração substituí-la pela insulina NPH. No método contínuo a insulina cristalina é administrada em solução a 1% em Ringer lactato numa proporção de 0,5-1U/hora (determinada a cada duas horas) até a glicose plasmática atingir 200mg/dl para então passar à insulina NPH (ETTINGER, 1983; KIRK, 1984).

### CONCLUSÕES

Baseando-se nas informações sobre diabetes melito aqui contidas, conclui-se que:

- 1 - é enfermidade pouco diagnosticada em pequenos animais;
- 2 - o diagnóstico é feito pela história clínica, sintomas e provas laboratoriais (glicemia de jejum, pesquisa de glicose na urina, testes de tolerância e pesquisa de hemoglobina glicosilada);
- 3 - pode determinar o aparecimento de cegueira, insuficiência hepática e renal, cetoacidose e neuropatias;
- 4 - outras doenças podem levar ao aparecimento de diabetes (pancreatites, distúrbios alimentares e iatrogênicos) e,
- 5 - o tratamento está relacionado com a fase da enfermidade e a sintomatologia, envolvendo o controle da alimentação, do uso de drogas hipoglicemiantes orais, do uso de insulina e da correção do equilíbrio hídrico, eletrolítico e ácido-base.

**FONTES DE AQUISIÇÃO**

- a - Pfizer S.A Rodovia Presidente Dutra Km 225, 07034-010 - Guarulhos, SP.
- b - Hoechst do Brasil Química e Farmacêutica S.A. Rua Braulio Gomes, 36. 01047-020 - São Paulo, SP.
- c - Eli Lilly do Brasil Ltda. Av. Morumbi, 8264. 04703-010 - São Paulo, SP.
- d - HMC Distribuidora de Medicamentos Ltda. Praça Demétrio Ribeiro, 17 sala 1002. 22011-020 - Rio de Janeiro, RJ.
- a - Laboratório Biobrás. Praça Carlos Chagas, 49, 3º andar. 30170-020 - Belo Horizonte, MG.

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

- ALEJANDRO, R., FELDMAN, E., SHIENVOLD, F.L. et al. Advances in canine diabetes mellitus research: ethiopathology and results of islets transplantation. **J Am Vet Med Assoc**, v. 193, n. 9, p. 1050-1055, 1988.
- DOXEY, D. L. **Clinical pathology and diagnostic procedures**. 2. ed. London: Baillière Tindal, 1983. 320 p.
- DUNCAN, J.R., PRASSE, K.W. **Patologia clínica veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982, 217 p.
- ETTINGER, S.J. **Textbook of veterinary internal medicine: disease of the dog and cat**. 2.ed. Philadelphia: Saunders, 1983. 2260 p.
- FLORIANO, S., FAN, L.C.R. Hemoglobina glicosilada no cão: influência da hiperglicemia prolongada sobre os níveis de Hgb estável e instável. **Revista do Centro de Ciências Rurais**, Santa Maria, v. 2-3, n. 18, p. 255-261, 1988.
- GUYTON, A.C. **Tratado de fisiologia médica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1977, 1037 p.
- KIRK, R.W. **Atualização terapêutica veterinária de pequenos animais**. São Paulo: Manole, 1984. 1495 p.
- MAHAFFEY, E.A., CORNELIUS, L.M. Glycosilated hemoglobin in diabetic and nondiabetic dogs. **J Am Vet Med Assoc**, v. 6, n. 180, p. 635-637, 1982.
- MAHAFFEY, E.A., BUONANNO, B.S., CORNELIUS, L.M. Glycosilated albumin and serum protein in diabetic dogs. **Am J Vet Res**, v. 10, n. 45, p. 2126-2128, 1984.
- MILNE, E. Diabetes mellitus. **In Practice**, v. 3, n. 11, p. 105-109, 1989.
- NELSON, R.W., FELDMAN, E.C. Complications of insulin therapy in canine diabetes mellitus. **J Am Vet Med Assoc**, v. 12, n. 182, p. 1321-1325, 1983.
- NELSON R. W. Use of insulin in small animal medicine. **J Am Vet Med Assoc**, v. 1, n. 185, p. 105-108, 1984.
- ROBELLO, C. D., CROWE, D. Cardiopulmonary resuscitations: current recommendations. **Vet Clin North Amer**, v. 6, n. 19, p. 1127-1149, 1989.
- SANTIAGO, J. O. Overview of the complications of diabetes. **Clinical Chemistry**, v. 10, n. 32, p. 48-53, 1986.
- SMITH, J.E., WOOD, P.A., MOORE, K. Evaluation of a colorimetric method for canine glycosilated hemoglobin. **Am J Vet Res**, v. 4, n. 43, p. 700-701, 1982.
- STEVENS, V. J., POUZER, C. A., MONNIER, V. M., et al. Diabetic cataract formation; potential role of glycosilation of lens crystallins. **Medical Sciences**, v. 75, p. 2918-2922, 1978.
- SUENDSEN, J.S., CHRISTIANSEN, J.S., SOEGAARD, V., et al. Rapid changes in chromatographicall determined hemoglobin A1C induced by short-time changes in glucose concentration. **Diabetologia**, v. 1, n. 19, p. 130-136, 1980.
- WHITE, A., SMITH, R.I., HILL, R.L., et al. **Bioquímica dos mamíferos**, 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1988, 620 p.
- WOLF, H. **Diabete melito**. São Paulo: Fundo Editorial Prociencx, 1970, 197 p.