

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

IGOR KEHRLE DO AMARAL MELO
RENATA MARIA SILVA LOPES DE SOUSA
SIQUEIRA

**DIABETES MELLITUS CANINA: REVISÃO DE
LITERATURA**

RECIFE

2022

IGOR KEHRLE DO AMARAL MELO
RENATA MARIA SILVA LOPES DE SOUSA
SIQUEIRA

**DIABETES MELLITUS CANINA: REVISÃO DE
LITERATURA**

Monografia apresentada ao Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Professora Orientadora: Dra. Mariana de França O. da Silva

RECIFE

2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 1745.

S615d Siqueira, Renata Maria Silva Lopes de Sousa
Diabetes Mellitus Canina: Revisão de Literatura / Renata Maria Silva
Lopes de Sousa Siqueira, Igor Kehrlle do Amaral Melo. Recife: O Autor,
2022.

37 p.

Orientador(a): (Ma) Mariana de França O. Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Medicina Veterinária, 2022.

Inclui Referências.

1. Cão. 2. Insulina. 3. Glicose. 4. Pâncreas. 5. Hiperglicemia. I. Melo, Igor
Kehrlle do Amaral. II. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. III. Título.

CDU: 619

A Deus por toda oportunidade experienciada.

Aos nossos pais por sonharem conosco.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por existir e nos permitir exercer o sonho da Medicina Veterinária.

Aos nossos pais, por todo apoio e nos ensinar o valor dos estudos. Devemos a vocês tudo que somos capazes de construir.

À nossa orientadora Mariana de França, pela disponibilidade, atenção, orientação e acolhimento na realização deste trabalho.

À Dheborá Silvério, por toda ajuda, suporte e carinho. Não seria a mesma coisa sem você!

À Alessandra Melo, que sempre foi fonte de inspiração exercendo sua função tão brilhantemente.

Aos animais, a razão de tudo isto. Por nos ensinarem todos os dias o significado de amor e lealdade.

Aos amigos e familiares que sempre nos apoiaram.

E a todos que não foram citados aqui mas que de alguma forma direta ou indiretamente contribuíram para a concretização deste sonho.

“Se você pode sonhar, você pode realizar.”

Walt Disney

Diabetes Mellitus Canina: Revisão de Literatura

Resumo: A diabetes mellitus é uma endocrinopatia multifatorial e complexa, caracterizada pela elevação do nível glicêmico no sangue, envolvendo um grupo heterogêneo com alterações metabólicas de carboidratos, gorduras e proteínas. Isso resulta da incapacidade ou ineficiência de produção do hormônio insulina, fabricado pelo pâncreas, um órgão de função mista, que tem como característica produzir hormônios que estão diretamente ligados à manutenção e concentração de glicose no sangue. Existem dois principais tipos de diabetes mellitus, a Tipo 1 ou dependente de insulina e Tipo 2 ou não dependente de insulina. O objetivo principal do tratamento de um paciente diabético é a supressão dos sinais clínicos primários através da insulino terapia. A cetoacidose é uma das complicações desta enfermidade, caracterizada pela falta da insulina no organismo, ou quando o metabolismo insulínico está alterado. Como resultado, o organismo busca por alternativas para o suprimento energético. Outras complicações são a catarata que acontece quando a glicose penetra o cristalino através do transporte passivo a partir do humor aquoso, gerando tumefação a nível do globo ocular e ruptura das fibras do cristalino; e a hipoglicemia, frequentemente gerada pela overdose de insulina. Sendo assim, esse trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a Diabetes Mellitus Tipo 1 na espécie canina, desde a sua patogenia ao tratamento.

Palavras-chave: Cão. Insulina. Glicose. Pâncreas. Hiperglicemia.

¹Graduandos em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA

E-mail: aluno 1 aluno 2

² Professora da UNIBRA. Doutora em Biotecnologia. E-mail: mariana.franca@grupounibra.com

Canine Diabetes Mellitus: Literature Review

Abstract: Diabetes mellitus is a multifactorial and complex endocrinopathy, characterized by elevated blood glucose levels, involving a heterogeneous group with metabolic alterations of carbohydrates, fats and proteins. This results from the inability or inefficiency of the production of the hormone insulin, manufactured by the pancreas, a mixed-function organ, whose characteristic is to produce hormones that are directly linked to the maintenance and concentration of glucose in the blood. There are two main types of diabetes mellitus, Type 1 or insulin dependent and Type 2 or non-insulin dependent. The main objective of the treatment of a diabetic patient is the suppression of the primary clinical signs through insulin therapy. Ketoacidosis is one of the complications of this disease, characterized by the lack of insulin in the body, or when insulin metabolism is altered. As a result, the body searches for alternatives for energy supply. Other complications are cataracts that occur when glucose penetrates the lens through passive transport from the aqueous humor, causing swelling in the eyeball and rupture of the lens fibers; and hypoglycemia, often generated by insulin overdose. Therefore, this work aims to carry out a literature review on Type 1 Diabetes Mellitus in the canine species, from its pathogenesis to treatment.

Keywords: Dog. Insulin. Glucose. pancreas. Hyperglycemia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Imagem ilustrativa do pâncreas canino.....	15
Figura 2. Representação esquemática dos tipos de Diabetes Mellitus.....	17
Figura 3. Epidemiologia da Diabetes Mellitus na América do Norte.....	19
Figura 4. Insulina Regular.....	22
Figura 5. Insulina Humana NPH.....	23
Figura 6. Insulina Lenta/Caninsulin.....	24
Figura 7. Insulina Glargina.....	25
Figura 8. Insulina Detemir.....	25
Figura 9. Catarata canina.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS

CAD Cetoacidose Diabética

DM Diabetes Mellitus

DMDI Diabetes Mellitus Dependente de Insulina

DMNDI Diabetes Mellitus Não Dependente de Insulina

IM Intramuscular

MPGC Medidor Portátil de Glicose Capilar

NPH Neutral Protamine Hagedorn

SC Subcutâneo

SFMG Sistema Flash de Monitoramento de Glicose

SMCG Sistema de Monitoramento Contínuo de Glicose

UI Unidades Internacionais

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. METODOLOGIA.....	14
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	15
3.1. Anatomia e fisiologia do pâncreas.....	15
3.2. Etiologia da Diabetes Mellitus.....	16
3.3. Epidemiologia.....	18
3.4. Fisiopatogenia.....	19
3.5. Diagnóstico.....	20
3.6. Tratamento.....	21
3.7. Insulinoterapia.....	21
3.8. Tipos de Insulina.....	21
3.8.1 Regular.....	22
3.8.2. NPH.....	22
3.8.3. Lenta/Caninsulin.....	23
3.8.4. Glargina.....	24
3.8.5. Detemir.....	25
3.9. Manejo/Aplicação de Insulina.....	26
3.10. Controle/Monitoramento da Glicemia.....	26
3.11. Terapia Dietética.....	27
3.12. Curva Glicêmica.....	28
3.13. Complicações.....	29
3.13.1. Cetoacidose diabética.....	29
3.13.1.1. Suplementação de Potássio.....	30
3.13.1.2. Terapia Insulínica.....	31
3.13.2. Catarata.....	32
3.13.3. Hipoglicemia.....	33
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35

1. INTRODUÇÃO

O pâncreas é um órgão misto, por possuir função endócrina e exócrina e se divide anatomicamente em três partes: corpo, lobo direito e lobo esquerdo. A porção endócrina do pâncreas sintetiza e secreta os hormônios responsáveis pela regulação da glicose no sangue, e é representada pelas ilhotas pancreáticas ou de Langerhans. As ilhotas pancreáticas apresentam diversos tipos celulares, dentre eles, destacamos a célula beta produtora de insulina. A deficiência na síntese e na secreção de insulina caracteriza o diabetes mellitus (DM) (ROCHA, 2018).

A DM é uma endocrinopatia multifatorial e complexa. Existem dois principais tipos de DM: Tipo 1 ou Dependente de Insulina (DMDI) e Tipo 2 ou Não Dependente de Insulina (DMNDI), sendo a primeira mais frequente em cães de meia idade a senis. A DMDI é caracterizada pela hiperglicemia decorrente da incapacidade parcial ou total do pâncreas de sintetizar e secretar insulina diretamente na corrente sanguínea. Já a DM tipo 2 caracteriza-se pela falha da recepção insulínica pelos tecidos periféricos, ou seja, resistência à insulina, e é mais comum nos felinos (TELES et al., 2014).

A predisposição familiar ou racial tem sido reportada como fator associado a diabetes mellitus. Além da genética, outros fatores predisponentes incluem lesão pancreática, exaustão das células beta decorrentes de antagonismo insulínico, insensibilidade do tecido alvo e disormonogênese insulínica. Um descontrole nutricional pode causar sérios distúrbios metabólicos, aos quais a diabetes mellitus se destaca entre as enfermidades (KLEIN, 2014).

DM é uma síndrome caracterizada pela desordem metabólica dos carboidratos, proteínas e gorduras. Esta enfermidade é caracterizada pela hiperglicemia, ou seja, excesso de glicose no sangue, com predisposição a evoluir ao estado de cetoacidose e hiperproteinúria. No sangue, a concentração de glicose ultrapassa o limiar tubular renal, gerando a glicosúria. A gravidade da enfermidade pode ir desde uma disfunção inicial assintomática, até um distúrbio severo que pode comprometer a qualidade de vida do cão. Os sinais clínicos comuns da doença são: polidipsia, poliúria, polifagia e perda de peso (MARTORELI et al., 2017).

Uma vez que a Diabetes Mellitus Tipo 2 ou DMNDI é mais recorrentes nos felinos, esse presente trabalho tem ênfase na espécie canina e portanto tem como

objetivo elucidar a DM Tipo 1 (DM1), desde a sua fisiopatologia até o tratamento, visando uma melhor compreensão sobre essa enfermidade, e assim contribuir com uma maior perspectiva e sucesso no tratamento.

2. METODOLOGIA

Para o desenvolvimento do presente trabalho realizou-se uma revisão bibliográfica nas bases de dados Scientific Eletronic Library Online (Scielo), Pubmed, Lilacs e Google Acadêmico, além de livros acadêmicos. De tal modo, foi buscado o aprofundamento em torno do tema escolhido no sentido de embasar a discussão levantada em torno da Diabetes Mellitus Canina e compreender com mais autoridade o tema abordado.

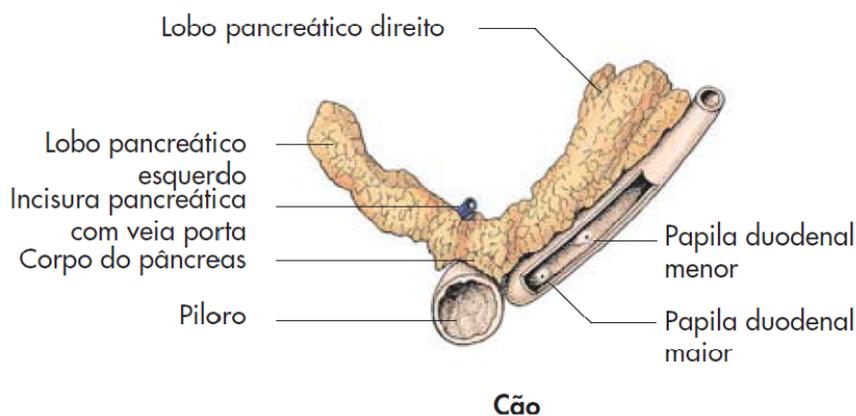
Os critérios de inclusão utilizados foram artigos publicados em português, inglês e espanhol que trouxessem embasamento ao assunto em questão, publicados nos anos de 2007 a 2022. Com relação aos livros acadêmicos utilizados, foram selecionados livros de 2004 a 2018.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Anatomia e fisiologia do pâncreas

O pâncreas é um órgão de função mista, situado dorsalmente na cavidade abdominal, na região epigástrica direita, imediatamente próximo ao duodeno. Anatomicamente pode ser dividido em três partes: corpo, lobo direito e lobo esquerdo conforme mostra (figura 1). Seu aspecto é amarelado, semelhante a uma glândula salivar, contudo, tem uma consistência mais amolecida e afrouxadamente entrelaçada. Sua irrigação arterial sanguínea se dá a partir das artérias esplênicas e pancreáticas duodenais, enquanto que o sangue venoso é drenado pela veia porta hepática (NIELSEN, 2018; KONIG; LIEBICH, 2016).

Figura 1 - Imagem ilustrativa de pâncreas canino.



Fonte: KONIG; LIEBICH, 2016.

A porção endócrina do pâncreas é representada pelas ilhotas de Langerhans que, por sua vez, contém quatro tipos de células: alfa, beta, delta e F ou PP. As células alfa produzem glucagon, as células beta produzem insulina, as células delta produzem somatostatina e as células F ou PP produzem o hormônio polipeptídeo pancreático. Estes hormônios estão diretamente ligados a manutenção e concentração de glicose no sangue, além disso possuem influência no metabolismo das proteínas e lipídeos (NASCIMENTO, 2022).

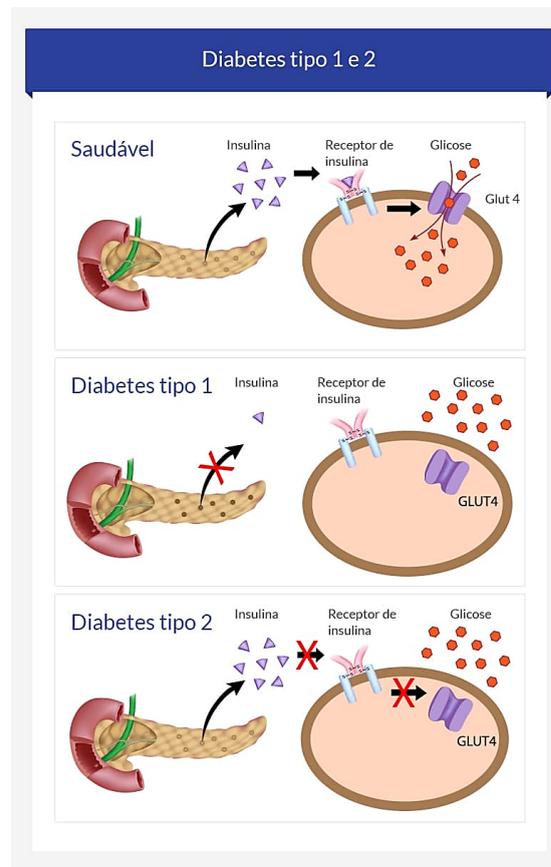
Nos carnívoros, este órgão é delgado, com formato em “V”, com o lobo esquerdo mais espesso, mais curto e mais dorsal do que o lobo direito, sendo proveniente do omento maior. Por sua vez, o lobo direito é mais extenso, percorrendo o duodeno descendente dentro do mesoduodeno (DYCE et. al., 2019).

A hiperglicemia pós prandial, ou seja, uma glicemia elevada fisiológica após alimentação, acarreta na captação da glicose pelas células beta do pâncreas, por meio de transportadores de glicose, a GLUT2. A glicose é então metabolizada no interior das células beta, gerando ATP. O aumento nos níveis de ATP resulta no fechamento dos canais de potássio e conseqüentemente na hiperpolarização da célula. Como resultado da hiperpolarização celular, ocorre o aumento do influxo de cálcio e conseqüente transporte das vesículas contendo o hormônio insulina para a membrana seguida da liberação desse hormônio para a corrente sanguínea (AIRES, 2018).

3.2. Etiologia da diabetes mellitus

A diabetes mellitus é dividida em dois tipos, DMDI ou Tipo I, que é a forma mais comum entre os cães e tem como principal característica a destruição das células beta do pâncreas, com perda progressiva e posteriormente total da secreção do hormônio insulina, acarretando em uma hiperglicemia; e a DMNDI ou Tipo II, que consiste na resistência periférica à insulina. A classificação dos tipos de DM estão dispostos conforme a figura 2 (OPHÉLIE, 2021).

Figura 2 - Representação esquemática dos tipos de Diabetes Mellitus.



Fonte: www.euroclinx.net.

Uma vez que cães não são levados ao veterinário antes que os sinais clínicos apareçam de forma significativa e preocupante, todos os animais apresentam hiperglicemia em jejum e glicosúria, independente do tipo de diabetes mellitus que possam ter. A glicemia normal de um cão em jejum é de 70 a 110mg/dL, sendo considerado um animal positivo para DM aquele com valores acima de 200mg/dL em jejum (OLIVEIRA et. al., 2019).

A etiologia da DM é multifatorial, podendo variar de indivíduo para indivíduo. Assim, os fatores farmacológicos, metabólicos e fisiológicos que têm maior incidência favorecendo a aparição da Diabetes Mellitus incluem: hipersecreção ou exposição prolongado aos hormônios diabetogênicos (cortisol, progesterona, hormônio do crescimento); o uso de fármacos como contraceptivos orais, fenitoína e glicocorticosteróides; o diestro; obesidade; traumatismos no pâncreas; redução idiopática do número de células beta funcionais; pancreatite crônica recidivante; neoplasias; hiperadrenocorticismos; hiperfunção da hipófise anterior; qualquer fator

que cause degeneração das ilhotas de Langerhans; e ainda a predisposição genética existente em algumas raças, bem como fatores imunomediados (LOPES et al., 2019; BATISTA et al., 2021).

A DM é desenvolvida a partir de mecanismos fisiológicos e mudanças patológicas que influenciam as células beta-pancreáticas, com exceção de casos excepcionais onde as células beta não possuem alteração. A DM desenvolve-se então a partir de uma redução da atividade insulínica de origem não pancreática. De qualquer forma, o pâncreas sempre estará envolvido, primária ou secundariamente (ANDRADE, 2018).

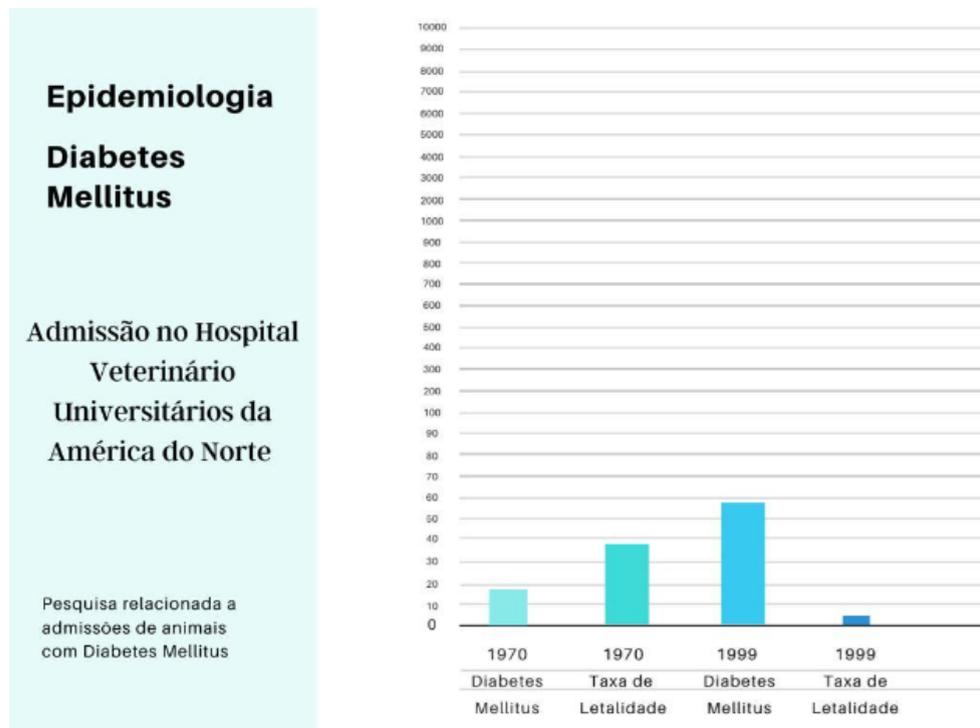
3.3. Epidemiologia

Na clínica de pequenos animais a DM possui uma prevalência em torno de 0,005% a 1,5%. Ao longo das últimas décadas houve um aumento gradual dessa endocrinopatia, o que pode estar relacionado ao aumento do número de animais nas cidades e fatores como aumento do peso corporal, redução das atividades físicas e maiores condições de estresse psicológicos, como por exemplo, rotinas em espaços pequenos e fechados e ausência de enriquecimento ambiental, sendo estes aspectos epidemiológicos associados aos fatores predisponentes da DM (LOPES et al., 2019).

Nos cães a maior incidência ocorre em fêmeas com mais de 7 anos de idade, sendo cerca de duas vezes mais afetadas que os machos. Machos castrados possuem menor concentração sérica de testosterona o que culmina em menor realização de exercício físico, o que predispõe a um maior risco de desenvolver a DM do que machos inteiros (OLIVEIRA et al., 2019).

Estudos de Ophélie (2021) convergem com Lopes (2019), ao mencionar que em 10.000 admissões de animais nos hospitais veterinários universitários da América do Norte no ano de 1970, 19 eram casos de DM. Já em 1999, aumentaram para 58 casos. Por outro lado, vale salientar que apesar do aumento da prevalência, a taxa de letalidade diminuiu de 37% para 5%, uma vez que médicos veterinários e tutores estão mais dispostos a tratar a diabetes mellitus a longo prazo, conforme dados dispostos na figura 3 abaixo. No Brasil, ainda não há estudos referentes a essa patologia.

Figura 3 - Epidemiologia da Diabetes Mellitus na América do Norte.



Fonte: Adaptado de OPHÉLIE, 2021.

As fêmeas têm maior predisposição à DM devido a influência hormonal do ciclo estral, fase em que há liberação de hormônios diabetogênicos como GH e progesterona, por exemplo, o que poderia acarretar em resistência insulínica. Porém, devido às castrações, essa incidência diminuiu cerca de 15%, ao contrário dos machos, nos quais a castração aumenta a incidência de DM, além da obesidade pós castração, que também é um fator influenciador. No que diz respeito à genética, as raças mais predispostas são samoieda, muitas raças de terrier, whippet e schnauzer, enquanto os pastores alemães, boxers e golden retrievers têm risco reduzido de desenvolver a DM (OPHÉLIE, 2021).

3.4. Fisiopatogenia

Segundo Ebrí (2021), havendo qualquer anomalia que afete as células beta pancreáticas, haverá uma alteração hormonal sanguínea o que, por sua vez, culminará na fisiopatogenia da DM. Neste sentido, a DM se caracteriza pela

hiperglicemia secundária a ausência ou diminuição da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, e/ou diminuição da sensibilidade insulínica nos tecidos.

Esta alteração no metabolismo da insulina faz com que a glicose, os ácidos graxos e os aminoácidos não possam ser utilizados pelos tecidos e isso acelera os fenômenos de glicogenólise e gliconeogênese a nível hepático, ao mesmo tempo em que ocorre um aumento da glicose sérica (COSTA ; CRIVELLENTI, 2019).

A glicose, após passar pela filtração glomerular, é completamente, ou seja, (100%) absorvida pelo túbulo proximal. Na DM a hiperglicemia ultrapassa o limiar renal de reabsorção pelo túbulo proximal, gerando glicosúria que, por sua vez, gera diurese osmótica. A perda elevada de água pela urina culmina no aumento da liberação de hormônio antidiurético (ADH) pelo hipotálamo e aumento da sede (MARTORELI, 2017).

Em decorrência da diminuição da sinalização da insulina, ocorre uma menor utilização da glicose nos tecidos, e a partir disso o organismo passa a interpretar esse mecanismo como um estado de privação de alimento, passando a catabolizar gorduras e proteínas. Com isso, mecanismos orexígenos são ativados, o que gera polifagia. Associado a isso, a insulina é um hormônio com ação anorexígena, e sua deficiência também contribui para a ocorrência de polifagia. Com as complicações da enfermidade, as reservas corporais passam a ser utilizadas, resultando em uma perda de peso e/ou cetoacidose (LOPES et al., 2019).

3.5. Diagnóstico

O diagnóstico da diabetes mellitus canina se dá pelos sinais clínicos básicos, tais como: poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso, além do achado de hiperglicemia em jejum, hipercolesterolemia, aumento da atividade sérica das enzimas hepáticas (fosfatase alcalina, alanina aminotransferase) e glicosúria, achado interpretado através do exame de urinálise (FARIA, 2007).

Se faz necessário também a avaliação de dois biomarcadores: frutossamina e hemoglobina glicada. O aumento da frutossamina na corrente sanguínea, indica que o paciente tem hiperglicemia constante a pelo menos 2 a 3 semanas. Já a hemoglobina glicada, 10 a 14 semanas. Um dado importante é que as concentrações desses biomarcadores não são afetados pela hiperglicemia de estresse. A mensuração dessas proteínas também é importante quanto a

insulinoterapia. Se a insulinoterapia está sendo administrada de forma apropriada, deverá ocorrer uma diminuição dessas proteínas na corrente sanguínea (CHHABRA; KOUR, 2021).

3.6. Tratamento

O objetivo principal do tratamento de um paciente diabético é a supressão dos sinais clínicos primários, causados pela hiperglicemia e glicosúria. Este objetivo pode ser atingido através de insulinoterapia, dieta rica em fibra, realização de exercícios e/ou evitando ou controlando distúrbios inflamatórios, infecciosos, neoplásicos e/ou hormonais concomitantes. É de suma importância considerar e ponderar hipoglicemia por insulinoterapia exagerada, potencialmente mais grave que a própria hiperglicemia (WOLFRAN et al., 2019).

Vale salientar as doenças que podem acometer o animal concomitantemente a diabetes mellitus, tais como: hipertireoidismo, hiperadrenocorticismo, insuficiência pancreática exócrina, pancreatite, hepatomegalia e catarata, dentre outras. Sendo assim, fazendo-se necessárias terapias síncronas a diabetes mellitus dessas doenças (ETTINGER; FELDMAN, 2016).

3.7. Insulinoterapia

As insulinas de eleição são as insulinas de ação intermediária: Lenta/Caninsulin® e Insulina Neutral Protamine Hegedorn (NPH) de origem recombinante humana na dose aproximada de 0,5 UI/kg duas vezes ao dia juntamente com a dieta. O cão é avaliado semanalmente e leva cerca de 1 mês para se obter uma insulinoterapia satisfatória, de modo a sanar os sinais clínicos. Utiliza-se como parâmetro de um bom controle glicêmico a redução da poliúria e da polidipsia, um peso estável e glicose sérica entre 100 a 250 mg/dL (SHIEL; MOONEY, 2022).

3.8. Tipos de Insulina

Segundo Ettinger e Feldman (2016), a insulina comercial é classificada em tipos pela prontidão, duração e intensidade de ação após a administração

subcutânea (SC) como de ação curta (Regular crystalline), de ação intermediária (NPH, Lenta) e de ação prolongada (Glargina, Detemir).

Além dos tipos de insulina, existem as espécies de insulina: insulina recombinante humana (p. ex: Humulin), combinação bovina/suína (p. ex: PZI) e a suína purificada (p. ex: Iletin II Pork), sendo a humana a mais utilizada nos cães e a que tem menos efeitos adversos (FERREIRA, et al., 2021).

3.8.1. Regular

A insulina Regular (figura 4) é recombinante humana de ação rápida e curta duração (2 horas). Pode ser administrada IV e é bastante utilizada em situações emergenciais como a cetoacidose diabética (BIRCHARD et al., 2013).

Figura 4 - Insulina Regular.



Fonte: www.bahiafarma.ba.gov.br.

3.8.2. NPH

As preparações de insulina NPH (figura 5) contêm a proteína protamina para retardar a absorção da insulina e prolongar a duração do efeito insulínico. Sua ação efetiva inicia após 2 a 4 horas da aplicação e seu pico ocorre entre 4 e 10 horas, podendo ter sua ação estendida até 18 horas (BIZI, 2017).

Figura 5 - Insulina humana NPH



Fonte: www.itaberaba.ba.gov.br.

3.8.3. Lenta/Caninsulin®

Trata-se de uma insulina de origem suína, que possui uma concentração de U-40 (40UI/mL). Tem 70% de ação prolongada (insulina cristalizada), e 30% de ação curta (insulina amorfa), por este motivo, é tratada como uma insulina de ação intermediária (figura 6). Está autorizada para utilização em cães e gatos e tem duração média de 12h (8-14h), conseqüentemente sua posologia é a cada 12h. Serve para minimizar a hiperglicemia pós-prandial e é a insulina de eleição em cães. Sua dose inicial é de 0,25-0,5 UI/kg em cães (EBRÍ et al., 2021).

A família Lenta de insulinas confia nas alterações de teor de zinco e nos tamanhos dos cristais da insulina-zinco para alterar a velocidade de absorção do ponto subcutâneo de depósito. Quanto maiores os cristais, mais lenta a velocidade de absorção e mais longa a duração do efeito (SHIEL; MOONEY, 2022).

Figura 6 - Insulina Lenta/Caninsulin

Fonte: www.royalpets.com.br.

3.8.4. Glargina

Trata-se de um análogo recombinante da insulina humana (figura 7). Possui concentração de 100 UI/mL e é uma insulina de ação prolongada mais comumente utilizada em gatos. Seu uso tem sido estudado em cães por não ser estável a nível de controle glicêmico e possuir uma duração variável, contudo foi observado uma eficácia no tratamento da DM. Sua longa duração é dada pela solubilidade dependente do pH: é solúvel em pH 4, mas em pH neutro (tecidos ou sangue) forma-se microprecipitado, facilitando a absorção lenta após injeção subcutânea. A posologia inicial é de 0,25-0,5 UI/kg a cada 12h. Se o nível glicêmico sanguíneo for superior a 360mg/dL será administrado 0,5 UI/kg, se for inferior, deverá ser utilizado 0,25 UI/kg. Sua duração é de 12 a 24h, sendo o Nadir entre 12-14h (SILVA et al., 2018).

Figura 7 - Insulina Glargina

Fonte: www.infonet.com.br.

3.8.5. Detemir

Trata-se de uma insulina humana recombinante com ação prolongada, cujas modificações permitem ligar-se à albumina com alta afinidade por via subcutânea e no espaço intravascular, prolongando desta forma seu tempo de absorção e alcançando uma alta duração com menor variabilidade. As apresentações comerciais tem concentração de 100 UI/mL e as doses iniciais em cães é de 0,1 UI/kg a cada 12h e possui uma duração total de 12 a 24 horas, portanto, alguns animais necessitam apenas de uma dose diária (figura 8) (PIRES; CHACRA, 2007).

Figura 8 - Insulina Detemir

Fonte: www.insulinaportatil.com.br.

3.9. Manejo/aplicação de Insulina

A via de administração mais utilizada para a aplicação da insulina é a via subcutânea, porque impede a degradação enzimática da insulina no trato digestivo. Porém, esta via vem com o risco de infecção e inflamação induzida por uso de agulhas infectadas. Posteriormente, vias alternativas como por exemplo, vias orais, nasais e pulmonares foram investigadas. Canetas, injetores de jato, injetores supersônicos e bombas de infusão foram introduzidos para minimizar a dor e aumentar a adesão aos regimes de insulina. Ainda assim, em comparação com injeções subcutâneas, a insulina tem uma absorção relativamente baixa em relação às técnicas acima mencionadas (SIQUEIRA et al., 2018).

É necessário que a insulina seja mantida na geladeira, de preferência na parte central, evitando armazená-la nas prateleiras da porta da mesma, para que a temperatura ambiente não interfira na substância insulínica. Além disso, é recomendada a homogeneização da insulina previamente à aplicação, e por fim, é importante realizar a troca do produto a cada 30 dias para que não sejam perdidas as propriedades terapêuticas (DE CASTRO et al., 2022).

Recentemente, tem acontecido considerável interesse na entrega de drogas por via transdérmica. A via transdérmica é uma opção considerável para a administração de insulina, pois essa abordagem atenuaria a dor e risco de infecção relacionado a injeções subcutâneas. Além disso, a via transdérmica é restrita devido a baixa permeabilidade do estrato córneo, porém garante a adesão do paciente, assim como a liberação controlada de insulina ao longo do tempo. Nos últimos anos, técnicas experimentais para tornar melhor a administração transdérmica de insulina foram consideradas (AHAD et al., 2021).

3.10. Controle e Monitoramento da Glicemia

Para um adequado manejo da DM é necessária uma monitorização efetiva dos níveis de glicose, não apenas para normalizar a glicemia, mas também para controlar os sinais clínicos e evitar episódios de hipoglicemia, dessa forma, objetivando manter os níveis de glicose abaixo do limiar renal, a fim de combater comprometimentos renais. Os níveis de glicose no sangue flutuam diariamente e

essas flutuações podem ter implicações clínicas relevantes mesmo havendo um bom controle da glicemia, porém, segundo a literatura, curtos períodos de hipoglicemia são aceitos (MARTORELLI; KOGIKA; CARAGELASCO, 2018).

Cientificamente, a avaliação do controle glicêmico pode ser realizado por diferentes métodos, entre eles, destacam-se o medidor portátil de glicose capilar plasmática (MPGC), o sistema de monitoramento contínuo da glicose (SMCG) e o sistema flash de monitoramento de glicose (SFMG). Na rotina veterinária o método mais utilizado é o MPGC, isto é, o dispositivo denominado glicosímetro, que consiste num método de fácil manuseio e de custo acessível, servindo como um importante suporte para os tutores de animais diabéticos e para os veterinários (COSTA; CRIVELLENTI, 2019).

É importante ainda salientar sobre o Efeito Somogyi, também conhecido como fenômeno de rebote, o qual induz a hiperglicemia quando a concentração glicêmica é inferior a 65mg/dL. Diante de uma queda rápida da glicemia, o organismo ativa mecanismos que interferem nas ações da insulina, estimulam a produção de glicose pelo fígado (gliconeogênese), aumentam a concentração glicêmica e assim minimizam os sinais de hipoglicemia. Uma dose demasiadamente alta de insulina, por exemplo, também pode provocar o Efeito Somogyi, sendo a curva glicêmica a ferramenta diagnóstica para detectar este fenômeno (CRIVELLENTI; CRIVELLENTI, 2015).

De modo geral, o melhor controle glicêmico e menor risco de efeito Somogyi são obtidos quando a terapia insulínica é iniciada em doses mais baixas e administradas duas vezes ao dia, do que com doses diárias mais elevadas. Nessa perspectiva, o objetivo da terapia insulínica é manter a glicemia do animal entre 100 e 250mg/dL (MASSITEL et al., 2020).

3.11. Terapia dietética

O objetivo da terapia dietética incluem alguns pontos importantes, dentre eles: manter o animal em score corporal 5, dentro da escala de 9 pontos; proporcionar uma dieta balanceada e altamente palatável; caso haja uma patologia concomitante, prover uma dieta prioritária a essa patologia frente a DM; administrar o alimento em

horários fixos, garantindo ainda que se trate do mesmo tipo de alimento, sempre antes da insulino terapia para evitar uma hipoglicemia de rebote e, por fim, monitorar a glicemia pós-prandial (MASSARI et al., 2021).

Considerando que a obesidade é um fator de risco no desenrolar da DM, além do controle dietético é fundamental também a prática de exercícios físicos. Isso se dá porque o exercício físico diminui as concentrações sanguíneas de glicose, visto que aumenta a absorção de insulina. Conseqüentemente isso implica no aumento do fluxo sanguíneo promovendo uma maior entrega de insulina aos músculos durante o exercício, aumentando a eliminação de glicose circulante. Quando há realização de exercícios de alta intensidade, deve-se diminuir a dose de insulina administrada ao paciente, sendo importante também ter sempre uma fonte de glicose disponível, caso seja necessário oferecer ao animal em exercício e evitar a hipoglicemia (SILVA et al., 2016).

3.12. Curva Glicêmica

A curva glicêmica é um método utilizado para monitorar os níveis glicêmicos de pacientes diabéticos, com objetivo de analisar a abordagem terapêutica de cães em tratamento, que manifestem hipo ou hiperglicemia. Objetiva elucidar o motivo do animal descompensado e assim avaliar o ajuste da dose e conseqüentemente a eficácia da insulina; o horário de pico de insulina; a duração do efeito da insulina e a gravidade da flutuação da glicemia, como a hipoglicemia e efeito Somogyi (CRIVELLENTI; CRIVELLENTI, 2015).

Para o protocolo de obtenção da curva glicêmica, é recomendado que todo o procedimento seja feito em casa, sem mudança de rotina do animal para que não haja estresse durante o processo e para que isso não interfira na obtenção dos dados. Deve ser seguido o hábito de administração de insulina e fornecimento de alimento mantido pelo proprietário rotineiramente, e deve-se colher sangue a cada 1 ou 2 horas durante todo o dia para a determinação dos níveis de glicose, geralmente, utilizando o glicosímetro. É importante a documentação desses registros pelo proprietário para posteriormente levá-los ao médico veterinário para avaliação clínica do paciente, a fim de averiguar se há necessidade ou não de alterar a insulino terapia (ETTINGER; FELDMAN, 2016).

É importante ainda levar em consideração que vários fatores podem afetar direta ou indiretamente o controle diário da glicemia, como por exemplo: estresse, quantidade de alimento ingerido, prática de exercício físico e/ou processo inflamatório infeccioso concomitante. Além disso, com relação ao monitoramento diário do paciente pelo proprietário, é importante observar a ingestão de água, a frequência de micção e o aspecto da urina, bem como o grau de apetite e o peso corporal (EBRÍ et al., 2021). Segundo Andrade (2018), sugere-se que a reavaliação da dose de insulina seja feita a cada 2 a 4 meses.

3.13 Complicações

3.13.1 Cetoacidose Diabética

A cetoacidose diabética (CAD) é uma das complicações mais comuns da DM. Quando não há insulina suficiente no organismo, ou quando o metabolismo insulínico está alterado, o organismo busca por alternativas para o suprimento energético. Uma destas alternativas é o excesso de lipólise, ou seja, quebra dos estoques de gordura (ácidos graxos). A quebra dos ácidos graxos no fígado gera derivados chamados de corpos cetônicos, que ocasionam um aumento na acidez sanguínea. Assim, a cetoacidose diabética ocorre a partir da lipólise para transformação de lipídeos em carboidratos, representando uma grave emergência do paciente diabético. Um animal diagnosticado com cetoacidose apresenta os seguintes sinais clínicos: letargia, anorexia, vômito, desidratação, depressão, fraqueza e/ou respiração de Kussmaul, caracterizada por ser um padrão respiratório lento e profundo. Além disso, observa-se a concentração da glicose acima de 500mg/dL, acidose metabólica pela concentração de dióxido de carbono venoso total ou bicarbonato arterial abaixo de 12mEq/L (CRIVELENTI et al., 2010).

O tratamento do paciente cetoacidótico tem como objetivo administrar a insulino-terapia para normalizar o metabolismo intermediário, restabelecer o prejuízo hídrico e eletrolítico, corrigir a acidose, detectar os fatores predisponentes e administrar carboidratos, caso necessário, para a insulino-terapia. O ideal é que o paciente se restabeleça num período entre 36 a 48 horas. Modificações rápidas nos parâmetros vitais podem ser muito perigosas, mais até do que a não modificação dos mesmos (WOLFRAN et al., 2019).

A fluidoterapia de eleição para um paciente diabético é a solução de cloreto de sódio a 0,9%, a menos que as concentrações eletrolíticas desse paciente mostrem o contrário. É muito importante que se faça a correção de déficits de fluidos da corrente sanguínea para garantir o débito cardíaco, pressão sanguínea e fluxo de sangue para todo o corpo, principalmente quando diz respeito ao fluxo sanguíneo que chega aos rins, muitas vezes, decisivo. Soluções hipotônicas devem ser usadas com cautela no paciente com CAD, pois podem levá-lo ao óbito por efeitos de contração de volume causada pela infusão de muita água livre (ETTINGER; FELDMAN, 2016).

A fluidoterapia deve ser administrada num período de 24 a 48 horas assegurando a correção gradual de todas as deficiências, com velocidade de volume definido pela avaliação do grau de choque do paciente, da desidratação, da concentração de proteína plasmática e da presença ou ausência de cardiopatias. Não se deve fazer uma reposição fluida rápida, a não ser que o paciente esteja em choque. Tirando o paciente da fase crítica, a fluidoterapia deve ser administrada com 60 a 100mL/kg/24 horas, com ajustes específicos baseados na avaliação frequente de hidratação, débito urinário, azotemia e se perdurar vômito e diarreia (NOGUEIRA, 2017).

3.13.1.1. Suplementação de Potássio

Em razão da fluidoterapia, da correção da acidose, da absorção celular de potássio (com a glicose) mediada pela insulina e das perdas urinárias contínuas, as concentrações de potássio podem estar diminuídas na corrente sanguínea. Sendo assim, se faz necessário a reposição para prevenir agravamento da condição do paciente. Caso o paciente apresente insuficiência renal oligúrica, a suplementação de potássio deve ser interrompida até que a filtração glomerular se restabeleça, a produção urinária esteja normal e a hipercalemia esteja corrigida. A concentração de reposição ideal de potássio é de 40 mEq/L de fluido IV. A reposição para atingir esse valor ideal deve ser feita com 50% de cloreto de potássio e 50% de fosfato de potássio. A cada 6 a 8 horas os ajustes devem ser feitos baseados nas concentrações séricas até que o paciente esteja estável e as concentrações eletrolíticas estejam normais (SARAGOSA et al., 2019).

3.13.1.2. Terapia insulínica

Existem três técnicas para a administração do protocolo de insulina para o tratamento de cetoacidose, são eles: esquema intramuscular (IM) intermitente, técnica de infusão contínua de insulina com baixa dose e injeção IM Inicial seguida por técnica SC intermitente. A via de administração não interfere na eficácia do tratamento, todas elas têm o objetivo de diminuir as concentrações plasmáticas de glicose e cetonas no sangue (FELDMAN; NELSON, 2004).

O esquema IM intermitente tem como objetivo inicial reduzir os níveis de glicose lentamente para 200 a 250 mg/dL num período de 6 a 10 horas. Os cães devem receber uma dose de insulina cristalina regular inicial de 0,2 UI/kg, seguida por 0,1 UI/kg cada duas horas. Contudo, essa dose pode ser reduzida de 25 a 50% nos cães hipocalêmicos graves. É importante que se faça a medição da concentração da glicose sanguínea a cada duas horas e a insulino terapia deve ser ajustada de acordo com os dados obtidos. A hiperglicemia é resolvida em 4 a 8 horas, já a cetose leva de 12 a 48 horas para correção (FELDMAN et al., 2004).

A insulino terapia a cada duas horas deve ser interrompida quando a glicemia alcançar 250 mg/dL, devendo ser administrada a partir daí a cada 6 a 8 horas por via SC. Nesse momento a dose inicial é de 0,1 a 0,4 UI/kg e deve se manter até que o cão esteja estável e comendo, e a glicemia esteja entre 150 a 300 mg/dL. Associado a isso, 50 ml de glicose a 50% deve ser adicionada a cada 450 mL de fluido, fazendo-se necessário a regulação da insulina caso os níveis de glicose fiquem abaixo de 150mg/dL ou acima de 300mg/dL (FELDMAN; NELSON, 2004).

A técnica de infusão contínua de insulina com baixa dose consiste na infusão constante de insulina na dose de 0,05 a 0,1 UI/kg por hora, por via intravenosa, diluída em 250 mL de solução cloreto de sódio a 0,9%, separado da fluidoterapia. Caso o paciente esteja hipocalêmico grave, essa velocidade pode ser reduzida de 25 a 50%. O ideal é que se utilize bomba de infusão para garantir a velocidade constante da insulino terapia (ETTINGER; FELDAMAN, 2016).

Uma vez chegando a 250 mg/dL, a infusão deve ser interrompida e a insulina regular deve ser administrada por via SC a cada 6 a 8 horas. De forma síncrona, a

infusão também pode ser administrada, contudo, mais lenta para evitar hipoglicemia. A glicose deve ser acrescida à fluidoterapia, uma vez que a concentração sérica da mesma se aproximou de 250mg/dL (FELDMAN et al., 2004).

A injeção IM inicial seguida pela técnica SC intermitente pode reduzir os níveis de glicose agudamente e o risco de hipoglicemia é elevado se comparado às outras técnicas. A dose inicial de insulina deve ser de 0,25 a 0,5 UI/kg IM a cada 4 horas, sendo realizada 2 vezes, seguida pela via SC a cada 6 a 8 horas, uma vez o paciente esteja reidratado. Sendo IM ou SC, essas doses devem ser ajustadas de acordo com as mensurações feitas a cada hora. Glicose deve ser adicionada a fluidoterapia caso a concentração sérica de glicose chegue a 250mg/dL (FELDMAN; NELSON, 2004).

3.13.2. Catarata

Além da cetoacidose, a catarata é uma das mais comuns e uma das mais importantes complicações da DM. Em condições fisiológicas, a glicose penetra o cristalino através do transporte passivo a partir do humor aquoso, ocorrendo então um processo de conversão para ácido láctico através da via glicolítica. Por outro lado, em um paciente diabético, a glicose sérica encontra-se em níveis elevados, e esse excesso de glicose por sua vez satura as enzimas glicolíticas, de modo que a metabolização do ácido láctico passa a ocorrer então pela via do sorbitol, havendo a sua conversão em frutose. Diferente da glicose, o sorbitol e a frutose não são permeáveis à membrana celular e portanto passam a atuar como potenciais substâncias hidrofílicas, o que gera tumefação a nível do globo ocular e ruptura das fibras do cristalino. Dessa forma inicia-se o surgimento da catarata, conforme mostra a figura 9 (GOMES et al., 2017).

Figura 9 - Catarata canina



Fonte: www.lenscope.com.br.

3.13.3. Hipoglicemia

Além de fatores como o hipoadrenocorticism e o insulinoma (adenocarcinomas que secretam insulina), a overdose de insulina aparece como um dos fatores mais comuns que causam hipoglicemia. Quando pacientes diabéticos recebem doses de insulina maiores que a necessária ou quando o animal em jejum recebe a dose total, desenvolve-se o quadro conhecido como overdose de insulina que, por sua vez, gera a síndrome hipoglicemiante (ANDRADE, 2018).

A manifestação de sinais clínicos varia com o grau de hipoglicemia, o tempo de declínio da glicose sanguínea e o tempo da duração de hipoglicemia. Diante deste quadro, desenvolve-se uma condição de neuroglicopenia, caracterizada por uma baixa concentração de glicose no cérebro, desencadeando fraqueza, ataxia e crises epiléticas. Esta alteração geralmente ocorre quando a glicemia está abaixo de 45 mg/dL. Quando os níveis de glicose plasmática ficam abaixo de 18 mg/dL ocorrem graves injúrias cerebrais podendo levar o animal ao coma ou a morte devido a disfunção cerebral e morte celular (GOUVEIA, 2018).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento aprofundado do diabetes mellitus é de extrema importância, tendo em vista que essa patologia tem sido cada vez mais frequente na clínica médica de animais de companhia. Sendo assim, este estudo traz informações relevantes para a rotina do médico veterinário quanto aos sinais clínicos, métodos diagnósticos e tratamento da DM, e isso traz esclarecimento aos tutores, o que é de suma importância, e reflete na melhoria da qualidade de vida dos pacientes diagnosticados com a doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHAD, A. et al., Delivery of insulin via skin route for the management of diabetes mellitus: approaches for breaching the obstacles. **Pharmaceutics**, 2021.

AIRES, Margarida. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

ANDRADE, S. **Manual de Terapêutica Veterinária**. 3ª.ed. São Paulo: Roca, 2018.

BATISTA, K. A. S. et al. Fisiologia e histopatologia do pâncreas na diabetes mellitus canina: Revisão. **PUBVET**, v. 15, p. 188, 2021.

BIRCHARD, Stephen et al. **Manual saunders de clinica de pequenos animais**. 3. ed. [S. l.: s. n.], 2013.

BIZI, J. Terapia insulínica na abordagem da cetoacidose diabética em cães: revisão sistemática. 2017.

Caninsulin 10ml MSD - Frasco Insulina. **Royal Pets**, 2022. Disponível em: <<https://www.royalpets.com.br/caninsulin-10ml-msd---frasco-insulina-3104110/p>>. Acesso em: 07 de Out. de 2022.

Catarata em cachorro: como os cães são afetados pela doença. **Lenscope**, 27 de Ago. de 2021. Disponível em: <<https://lenscope.com.br/blog/catarata-em-cachorro/>> . acesso em: 07 de Out. de 2022.

CHHABRA, S.; KOUR, H.; Diabetes Mellitus in canines: A concise review. **The Pharma Innovation Journal**, 2021.

COSTA, P. B.; CRIVELLENTI, S. B. Homeostase Glicêmica: mecanismos moleculares, consequências fisiológicas e métodos de mensuração da glicemia em cães e gatos. **Investigação**, 2019.

CRIVELLENTI, L. Z. et al. Cetoacidose diabética canina. **Ciência rural**, v. 40, p. 231-237, 2010.

CRIVELLENTI, Leandro; CRIVELLENTI, Sofia. **Casos de rotina: em medicina veterinária de pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Medvet, 2015.

DE CASTRO, P. C. et al. Autoaplicação de insulina em adultos com diabetes mellitus no contexto domiciliar: revisão integrativa. **REME-Revista Mineira de Enfermagem**, v. 26, p. 1-10, 2022.

DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. **Tratado de anatomia veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

ETTINGER, Stephen; FELDMAN, Edward. **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5. ed. [S. l.]: Guanabara Koogan, 2016. v. 2.

FARIA, P. F. Diabetes Mellitus em cães. **Acta Veterinaria Brasilica**, v.1, n.1, p. 8-22, 2007.

Farmácia Básica já distribui Insulina Humana Regular e NPH. **Prefeitura Itaberaba**, 28 de Out. de 2019. Disponível em: <<https://itaberaba.ba.gov.br/2019/11/28/farmacia-basica-ja-distribui-insulina-humana-regular-e-nph/>> . Acesso em: 07 de Out. de 2022.

FELDMAN, Edward C. et al. **Canine and Feline Endocrinology**. 3. ed. Fourth, 2004.

FELDMAN; NELSON. **Canine and Feline: Endocrinology and Reproduction**. 3. ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2004.

FERREIRA, et al., Insulina inalável no tratamento do diabetes mellitus: uma revisão. **ULAKES J Med**, v. 1, n.2p. 69-80, 2021.

GOMES, M. C. et al. Aspectos e estágios da catarata em cães–Revisão de literatura. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v. 11, n. 4, p. 456-471, 2017.
GOUVEIA, P. B. Abordagem das síndromes hiper e hipoglicemiantes em cães: revisão de literatura. 2018.

Insulina Glargina já está disponível no Case. **Infonet**, 22 de Fev. de 2019. Disponível em: <<https://infonet.com.br/noticias/cidade/insulina-glargina-ja-esta-disponivel-no-case/>>. Acesso em: 07 de Out. de 2022.

INSULINA HUMANA. R. **Bahia Farma**, 2022. Disponível em: <<http://bahiafarma.ba.gov.br/produtos/insulina-humana-r/>>. Acesso em: 07 de Out. de 2022.

Insulinas em falta. **Insulina Portátil**, 16 de Jul. de 2012. Disponível em: <<https://www.insulinaportatil.com.br/2012/07/insulinas-em-falta.html>>. Acesso em: 07 de Out. de 2022.

KLEIN, Bradley G. **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

KONIG, Horst; LIEBICH, Hans-georg. **Anatomia dos animais domésticos: texto e atlas colorido**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

LOPES, J. L. X. et al. Análise comparativa entre os métodos de diagnóstico e tratamento da diabetes mellitus canina e a humana-revisão de literatura. 2019.

MARTORELLI, C. R.; KOGIKA, Márcia Mery; CARAGELASCO, Douglas Segalla. Nefropatia diabética em cães: revisão de literatura. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 16, n. 1, p. 30-37, 2018.

MASSARI, C. H. de A. L. et al. Manejo nutricional em cães diabéticos: revisão. **PUBVET**, v. 16, p. 191, 2021.

MASSITEL, I. L. et al. A terapêutica do felino diabético: revisão. **Pubvet**, v. 14, p. 139, 2020.

NASCIMENTO, I. A. Pancreatite em cães: revisão de literatura. 2022.

NIELSEN, Knut. **Fisiologia animal**. 5. ed. São Paulo: Santos, 2018.

NOGUEIRA, K. Considerações perianestésicas de cães e gatos com diabetes mellitus: revisão da literatura. 2017.

OLIVEIRA, N. M. C. de et al. Influência dos hormônios esteróides sexuais femininos na resistência insulínica em cadelas-revisão bibliográfica. 2019.

OPHÉLIE, C. Epidemiology of the 3 most common canine and feline endocrinopathies in different countries: a literature review. 2021.

PATRICIO EBRÍ, L. et al. Diabetes Mellitus, su control y dispositivos de monitorización subcutánea en veterinaria.[Revisión bibliográfica]. 2021.

PIRES, A. C.; CHACRA, A. R. A evolução da insulino terapia no diabetes melito tipo 1. 2007.

ROCHA, M. B. Fatores de risco para diabetes mellitus felina: revisão de literatura. 2018.

SARAGOSA, T. S. et al. Cetoacidose diabética em cães–Revisão de Literatura. **Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa**, v. 35, n. 68, p. 64-77, 2019.

SHIEL, R. E.; MOONEY, C. T.; Insulina for the long term management of diabetes mellitus in dogs: a review. **Canine Medicine and Genetics**, 2022.

SILVA, S. F. et al. Obesidade canina: revisão. **Pubvet**, v. 11, p. 313-423, 2016.

SILVA, T. B. C. et al. Effectiveness and safety of insulin glargine versus detemir analysis in patients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. **Therapeutic advances in endocrinology and metabolism**, v. 9, n. 8, p. 241-254, 2018.

SIQUEIRA, E. et al. INSULINA: FORMAS ALTERNATIVAS DE ADMINISTRAÇÃO. **Revista UNIANDRADE**, v. 19, n. 1, p. 1-12, 2018.

TELES, J. A. A. et. al. Diabetes mellitus em cães: revisão de literatura. **IV Simpósio de Medicina Veterinária do Centro Universitário Cesmac**, 2014.

TIPOS DE DIABETES. **Euroclinx**, 27 de jul. de 2022. Disponível em: <<https://www.euroclinx.net/pt/diabetes/tipos-de-diabetes>>. Acesso em: 15 de Out. de 2022.

WOLFRAN, L.; OYAFUSO, M. K.; OSAKI, S. C. Cetoacidose diabética: Revisão. **Pubvet**, v. 13, p. 148, 2019.