



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

IMPORTÂNCIA DOS FATORES DE INSULINO-RESISTÊNCIA EM GATOS COM
DIABETES MELLITUS

MIGUEL SIMÕES DOS REIS SILVA PEREIRA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

PRESIDENTE:

Doutor José Henrique Duarte Correia

VOGAIS

Doutora Graça Maria Leitão Ferreira Dias
Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vítor
Villa de Brito

ORIENTADOR:

Doutora Maria Teresa da Costa
Mendes Vítor Villa de Brito

CO-ORIENTADOR:

Dr. Gonçalo Eduardo Vítor Vicente

Lisboa
2014

IDEXX
LABORATORIES



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

IMPORTÂNCIA DOS FATORES DE INSULINO-RESISTÊNCIA EM GATOS COM
DIABETES MELLITUS

MIGUEL SIMÕES DOS REIS SILVA PEREIRA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

PRESIDENTE:

Doutor José Henrique Duarte Correia

VOGAIS

Doutora Graça Maria Leitão Ferreira Dias

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vítor
Villa de Brito

ORIENTADOR:

Doutora Maria Teresa da Costa
Mendes Vítor Villa de Brito

CO-ORIENTADOR:

Dr. Gonçalo Eduardo Vítor Vicente

Lisboa
2014

AGRADECIMENTOS

Queria começar por agradecer aos meus pais, por todo o afeto, educação, apoio e oportunidades que me deram ao longo da vida e que tornaram possível estar hoje a concluir o curso de medicina veterinária. Às minhas avós, por todo o carinho e valores que desde pequenino me inculcaram e que fazem e sempre farão de mim o vosso neto “babado”. À minha irmã (quase) sempre disponível para me ouvir. Às minhas “madrinhas”, tias, tios e primas pela família coesa e unida que sempre formámos. À Patrícia, por todo o amor, carinho, dedicação e vontade de me ouvir (quando as coisas corriam bem ou menos bem) ao longo destes últimos 7 anos.

À Prof. Dra. Teresa Villa de Brito pelo enorme privilégio que me concedeu em ser minha orientadora mesmo após abraçar um novo projeto profissional. Por toda a amizade, conselhos, conhecimentos e orientação ao longo deste último ano nas diferentes fases do estágio mas, sobretudo, na idealização, elaboração e execução da tese.

Ao Dr. Gonçalo Vicente por me ter aceite como seu estagiário. Pelos seus ensinamentos, empenho e disponibilidade constantes ao longo de todo o estágio, esclarecendo dúvidas, realizando pequenos casos clínicos que, por certo, contribuirão para me tornar um melhor profissional. Mas, sobretudo, por toda a amizade.

Ao Prof. Dr. José Henrique Correia, por todos os conhecimentos e apoio (precioso) que emprestou no final de todo este projeto. Sempre com muito entusiasmo, simpatia e sentido de humor foi imprescindível para terminar toda esta “aventura” na FMV.

Ao Dr. Rodolfo Leal que com amizade, não sendo orientador, não deixou de o ser tendo contribuído de modo assinalável com os seus conhecimentos e conselhos para a realização desta tese.

À Prof. Dra. Isabel Neto pela simpatia e ajuda prestada na componente estatística deste trabalho.

À IDEXX[®], nomeadamente ao Dr. Jorge Lino, por cederem gentilmente os *snap* fPL[®], imprescindíveis para a realização deste estudo. Ao DNAtch[®] e aos seus colaboradores, por toda a cooperação no primeiro estudo envolvendo o doseamento de IGF-1 em gatos diabéticos em Portugal.

Aos bons amigos que fiz ao longo destes 6 anos na FMV nos bons momentos que passámos (em festas e jantares) e nos momentos mais difíceis como vésperas de exames mais rabugentas às tantas da madrugada. À Gui (a minha *best vet*) com quem partilhei desde o início esta aventura na FMV, mas também à Adelaide, Cindy, Hugo, Inês, Lobo, tio Malcata, Nês, Pepão, Sarinha, Sharon, Tiago, Rita, Zé e outros, um obrigado a todos. Aos meus bons e “velhos” amigos: Chris, Nuno, Pipa, Raquel e Vitória, por toda a amizade e apoio que sempre recebi de todos.

Quero agradecer a todos aqueles que me ajudaram durante o estágio curricular. Aos meus colegas de estágio: Ana Isabel, André, Angelina, Cláudia, Daniel, Diana, Isabel, Joana, João

Pereira, Joana, João Reis, João Xavier, Margarida, Marta, Nuno, Patrícia, Pedro, Rute, Sílvia, Simão, Sofia, Suzana e Xico, com quem tive oportunidade de partilhar conhecimentos, preocupações, gargalhadas e “ressacas” de 24 horas de internamento. Ao Prof. Dr. António Ferreira, por me ter permitido estagiar no hospital escolar da FMV e por todos os conhecimentos transmitidos. A toda a equipa médica do hospital escolar (sem exceção) que foi sempre inexcedível e com quem tive a oportunidade de aprender muito durante os mais de 6 meses de estágio, nomeadamente à Dra. Carla Monteiro, Dra. Inês Marques, à Dra. Joana Almeida, à Dra. Joana Gomes, à Dra. Leonor Iglésias, à Dra. Mariana Pereira, ao Dr. Ricardo Ferreira e ao Dr. Ricardo Marques com quem trabalhei mais assiduamente. À Dra. Ana Murta, ao Dr. Rodrigo Bom e ao Prof. Dr. Miguel Carreira por toda a simpatia, conhecimentos e experiências partilhadas na área de cirurgia de pequenos animais. Assim como, à Prof. Dra. Sandra de Jesus, ao Dr. António Almeida, ao Dr. Óscar Gamboa e à Dra. Joana Pontes pela mesma simpatia e ensinamentos na área de imagiologia. Aos enfermeiros e auxiliares: Carla Silva, Carla Pardal, Diogo, Joana, Knorr, Luís, Patrícia, Pedro, Sandra, Sofia e Rita que sempre com boa disposição e amizade contribuíram, também para a minha aprendizagem. Sintetizando, a toda a equipe do hospital escolar, médicos, enfermeiros, auxiliares e rececionistas pela forma como me receberam e acolheram no seio desta fantástica equipa, sempre com muita simpatia e vontade de ensinar. Por último, à Dódó e ao Moca, que desde pequeno aguçaram o meu amor pelos animais e, mais tarde, a vontade de me tornar médico veterinário. Sem vocês todos seria impossível concluir o curso e realizar este projeto. Obrigado!

RESUMO

A diabetes *mellitus* tipo 2 é uma endocrinopatia complexa com uma prevalência elevada nos gatos domésticos. Essencialmente esta doença caracteriza-se por uma incapacidade dos tecidos periféricos responderem adequadamente à insulina (insulino-resistência) e por uma incapacidade relativa ou absoluta por parte das células- β do pâncreas em produzir insulina, alterações estas que culminam num estado de hiperglicemia crónica. A administração de insulina exógena, o maneio alimentar e o exercício físico (para controlo de obesidade) devem ser instituídos correta e precocemente estando, nestas condições, associados a taxas de remissão até aos 80%.

Infelizmente, embora sujeitos a uma terapêutica adequada, nem todos os gatos conseguem atingir um bom controlo da doença, nem tão pouco a sua remissão. Em cerca de 20% da população felídea diabética este facto deve-se à chamada “diabetes *mellitus* secundária”, que surge como sequela de outras doenças nomeadamente a acromegalia, a pancreatite e o hiperadrenocorticismos. Estas doenças concomitantes induzem e exacerbam estados de insulino-resistência e de diminuição da produção de insulina pelas células- β pancreáticas. Deste modo, o conhecimento, o diagnóstico e o tratamento destas doenças concomitantes à diabetes *mellitus* têm um papel ímpar no controlo e estabilização da doença e eventual remissão da mesma.

Na sequência da carência de estudos nesta área em Portugal, o presente trabalho teve como objetivo primordial perceber a importância, dos diferentes fatores de insulino-resistência, nomeadamente a obesidade, a pancreatite e a acromegalia em gatos com diagnóstico de diabetes *mellitus*, no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária (HEFMV). Assim, os resultados obtidos sugerem: 1) que mais de 50% dos gatos desta região que desenvolveram diabetes tinham história de excesso de peso ou obesidade; 2) que a pancreatite felina é um fator destabilizador da diabetes comum nos gatos desta região (38,5% a 47,8%) que requer doses mais elevada de insulina exógena ($p < 0.05$); 3) que a acromegalia deve ser, cada vez mais, considerada pelo médico veterinário em gatos diabéticos mal controlados, mesmo com doses muito altas de insulina (> 6 UI/kg), e que surjam com ganho de peso.

Palavras-chave: diabetes *mellitus* felina secundária, insulino-resistência, obesidade, pancreatite e acromegalia.

ABSTRACT

Type II diabetes *mellitus* is a complex endocrinopathy quite prevalent in domestic cats. This disease is essentially characterized by an inability of the peripheral tissues to answer appropriately to insulin (insulin-resistance) and by a relative or absolute inability of the pancreatic β cells to produce insulin, events which will result in a chronic state of hyperglycemia. The administration of exogenous insulin, the feeding management and physical exercise (to control obesity) should be established correctly and early on, being associated in these cases to remission rates up to 80%.

Unfortunately not all the cats that are being correctly treated can reach a good control of the disease, let alone its remission. In about 20% of the diabetic feline population this is due to “secondary diabetes *mellitus*”, which arises as a sequel of other diseases such as acromegaly, pancreatitis and feline hyperadrenocorticism. These concomitant diseases induce and exacerbate insulin-resistant states and diminish the production of insulin by the pancreatic β cells. Thus, the knowledge, the diagnostic and the treatment of these concomitant diseases plays a key role in controlling, stabilizing and even in a potential remission of the *mellitus* diabetes.

Following the lack of studies in this field in Portugal, the main goal of this work was to understand the importance of the different insulin-resistance factors, especially obesity, pancreatitis and acromegaly in cats that were diagnosed with diabetes *mellitus*, in the Hospital of the Faculty of Veterinary Medicine of Lisbon. Therefore the results of this study show that: 1) more than 50% of the cats that developed diabetes had a history of excess weight or obesity; 2) pancreatitis is a destabilizing factor of diabetes *mellitus* in cats in this area (38,5% to 47,8%) and requires higher dosage of exogenous insulin; 3) acromegaly should be, increasingly, taken into consideration by the veterinarian when evaluating diabetic cats poorly managed, even with extreme doses of insulin (>6 UI/kg), which exhibit a weight gain.

Keywords: secondary feline diabetes *mellitus*, insulin-resistance, obesity, pancreatitis and acromegaly.

ÍNDICE

Índice de figuras	viii
Índice de tabelas.....	viii
Índice de gráficos.....	viii
Lista de abreviaturas e siglas.....	ix
Lista de símbolos.....	x
I Descrição das atividades desenvolvidas no estágio curricular	1
II Revisão Bibliográfica.....	4
1. Introdução e prevalência da diabetes <i>mellitus</i>	4
2. Diabetes <i>mellitus</i> felina.....	5
2.1. Sinais clínicos	6
2.2. Diagnóstico.....	6
2.3. Tratamento e Remissão.....	8
2.3.1. Insulino-terapia.....	9
2.3.2. Dieta.....	10
2.3.3. Hipoglicemiantes orais.....	12
2.4. Controlo e monitorização	13
2.5. Diabetes não controlada e persistência dos sinais clínicos	15
3. Insulino-resistência e diminuição da produção de insulina.....	15
3.1. Fármacos.....	17
3.2. Obesidade e sedentarismo	17
3.3. Amiloidose pancreática	19
3.4. Género e idade	19
3.5. Glucotoxicidade e lipotoxicidade	19
4. Diabetes <i>mellitus</i> secundária.....	20
4.1. Acromegalia.....	21
4.1.1. Introdução	21
4.1.2. Fisiopatologia	21
4.1.3. Sintomas e complicações	22
4.1.4. Diagnóstico.....	23
4.1.5. Terapêutica	24
4.2. Pancreatite.....	26
4.2.1. Introdução	26
4.2.2. Fisiologia e fisiopatologia.....	26
4.2.3. Sintomas	27
4.2.4. Diagnóstico.....	28
4.2.5. Terapêutica	30
4.3. Hiperadrenocorticismismo	32
4.3.1. Introdução	32
4.3.2. Sintomas	33
4.3.3. Diagnóstico.....	33
4.3.4. Terapêutica	36
III. Componente experimental	38
1. Objetivos	38
2. Material e métodos.....	38
2.1. Animais.....	38
2.2. Critérios de exclusão.....	38
2.3. Anamnese e exame físico	39
2.4. Colheita de sangue	39

2.5. Processamento das amostras.....	39
2.6. Análise da condição corporal.....	39
2.7. Lipase pancreática específica felina (fPL).....	39
2.8. Análise das necessidades de insulina exógena.....	41
2.9. Doseamento da IGF-1 felina.....	41
2.10. Estatística.....	42
3. Resultados.....	42
3.1. Estatística descritiva.....	42
3.1.1. Género, raça e idade.....	42
3.1.2. Remissão e sobrevida média.....	43
3.1.3. Sinais clínicos aquando do diagnóstico de diabetes.....	43
3.1.4. Exame de estado geral aquando do diagnóstico de diabetes.....	44
3.1.5. Análises hematológicas aquando do diagnóstico de diabetes.....	44
3.1.6. Análise urinária aquando do diagnóstico de diabetes.....	45
3.2. Causas de insulino-resistência concomitantes à diabetes.....	45
3.2.1. Fármacos.....	45
3.2.2. Doenças concomitantes.....	45
3.2.3. Obesidade.....	45
3.2.4. Acromegalia.....	46
3.2.5. Pancreatite.....	46
3.2.5.1 Dose de insulina utilizada no momento dos exames (ECO e fPL).....	47
3.2.5.2. Dose máxima de insulina.....	47
4. Discussão dos resultados.....	48
4.1. Sinais clínicos aquando do diagnóstico de diabetes.....	48
4.2. Exame de estado geral aquando do diagnóstico de diabetes.....	49
4.3. Alterações laboratoriais aquando do diagnóstico de diabetes.....	50
4.3.1. Hemograma.....	50
4.3.2. Outras bioquímicas sanguíneas.....	50
4.3.3. Urinálise.....	51
4.3.4. Diabetes complicada por cetoacidose diabética.....	51
4.4. Remissão da diabetes.....	52
4.5. Sobrevida média.....	52
4.6. Prevalência de fatores de insulino-resistência ao diagnóstico de DM.....	53
4.6.1. Peso antes e ao diagnóstico de diabetes.....	53
4.6.2. Género.....	54
4.6.3. Raça.....	54
4.6.4. Idade.....	55
4.6.5. Fármacos.....	55
4.7. Diabetes <i>mellitus</i> felina secundária.....	56
4.7.1. Infecções concomitantes.....	56
4.7.2. Insuficiência renal.....	57
4.7.3. Neoplasia.....	57
4.7.4. Insuficiência cardíaca.....	58
4.7.5. Hipertiroidismo.....	58
4.7.6. Acromegalia.....	59
4.7.7. Pancreatite.....	62

4.7.7.1. Lipase pancreática específica felina.....	62
4.7.7.2. Ecografia abdominal	62
4.7.7.3. fPL e ecografia abdominal.....	63
4.7.7.4. Dose de insulina utilizada no momento dos exames (ECO A e fPL)	64
4.7.7.5. Dose de insulina máxima utilizada	65
5. Conclusão	66
IV Bibliografia.....	68
V Anexos	80

Índice de figuras

Figura 1.	22
Figura 2	32
Figura 3.	42
Figura 4	60

Índice de tabelas

Tabela 1.....	15
Tabela 2.....	16

Índice de gráficos

Gráfico 1.	1
Gráfico 2.	43
Gráfico 3.	43
Gráfico 4.	46
Gráfico 5.	48

Lista de abreviaturas e siglas

Ac – anticorpo
ACTH – hormona adrenocorticotrófica ou corticotrofina
ADH – hormona antidiurética ou desmopressina
ALB – albumina
ALT – alanina aminotransferase
BID – administrado a cada 12 horas
BQ – bioquímicas sanguíneas
CAD – cetoacidose diabética
CGS – curva de glucose sanguínea
CH – hidratos de carbono
CID – coagulação intravascular disseminada
DM – diabetes *mellitus*
DMF – diabetes *mellitus* felina
DMT1 – diabetes *mellitus* tipo um
DMT2 – diabetes *mellitus* tipo dois
EOCA – ecografia abdominal
ELISA – ensaio por imunoabsorção ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*)
GH – hormona de crescimento / somatotrofina
GHRH – hormona de libertação da GH
GLUT1 – transportador-1 de glucose
GLUT4 – transportador-4 de glucose
GPL-1 – péptido semelhante à glucagina
FAS – fosfatase alcalina sérica
FLUTD – *feline lower urinary tract disorder* / afeção no trato urinário posterior dos felinos
fPL – lipase pancreática específica felina sanguínea
fTLI – tripsina imunorreativa sérica felina
HAC – hiperadrenocorticismo
HACF – hiperadrenocorticismo felino
HACHD – hiperadrenocorticismo felino hipófise-dependente
HEFMV – hospital escolar da Faculdade de Medicina Veterinária
HS – hipersomatotropismo
HSF – hipersomatotropismo felino
HT – hipertiroidismo
IBD – doença inflamatória intestinal
IC – insuficiência cardíaca
ICC – insuficiência cardíaca congestiva
IGF-1 – somatomedina ou fator de crescimento de insulina semelhante à insulina-1
IGFBP – proteína de ligação à IGF-1
IR – insuficiência renal
IRC – insuficiência renal crónica
ITU – infeção do trato urinário
IV – intravenoso
MH – medicina humana
MV – medicina veterinária
NPH – (insulina) protamina neutra *Hagedorn*
P4 – progesterona
PA – pancreatite aguda
PC – pancreatite crónica
PD – polidipsia
PF – pancreatite felina
PNA – pancreatite necrosante aguda
PO – administração oral (*per os*)
PPIII – pró-péptido pró-colagénio tipo III
PT – proteínas totais sanguíneas
PU – poliúria

PZI – insulina porcina zinco
RCCU – rácio cortisol/creatinina urinária
Rx – raio-x
QID – administrado a cada 6 horas
RIA – radioimunoensaio
RM – ressonância magnética
SC – subcutânea
SID – administrado a cada 24 horas
 T_0 – tempo zero
 T_1 – tempo um
 T_2 – tempo dois
T3 – triiodotironina
T4 – tiroxina
TC – tomografia computadorizada
TSADD – teste de supressão de alta dose de dexametasona
TSBDD – teste de supressão de baixa dose de dexametasona
UI – unidades internacionais

Lista de símbolos

% – Percentagem
< – Menor que
 \leq – Menor ou igual que
= – Igual a
> – Maior que
 \geq – Maior ou igual que
 \pm – Desvio Padrão
 \uparrow – Aumentado
 \downarrow – Inferior
 α – alfa
 β – beta
 μg – Micrograma
 μL – Microlitro
cm – Centímetro
Ca – Cálcio
Cl – Cloro
dL – Decilitro
FR – Frequência
 g – Força centrífuga
h – hora(s)
K – Potássio
Kg – Quilograma
L – Litro
mg – Miligrama
mL – Mililitro
Na – sódio
pH – potencial hidrogénico
 μmol – micromol
mmol – milimol
N – Número
ng – Nanograma
nmol – nanomol
® – marca registada
s – semana(s)
 $^{\circ}\text{C}$ – Graus Celsius

I DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ESTÁGIO CURRICULAR

O estágio curricular foi realizado no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (HEFMV) entre 17 de setembro de 2012 e 31 de março de 2013. De acordo com o horário, foram realizadas diferentes atividades nas áreas de medicina interna, internamento, imagiologia e cirurgia de pequenos animais. A prestação de cuidados médicos aos animais internados foi sempre realizada em turnos de 24 horas e os restantes serviços em turnos de 8 horas. Globalmente foram realizadas mais de 1212 horas de estágio, 40% deste tempo foi passado em medicina interna, 25% em cirurgia, outros 25% no internamento e 10% em imagiologia (gráfico1).

Gráfico 1: frequência relativa do tempo despendido durante o estágio nos diferentes serviços do HEFMV.



Medicina Interna

Durante o estágio curricular, 488 horas foram dedicadas à área de medicina interna. Por norma, neste serviço, o estagiário era responsável pelo início da consulta: levantamento da história pregressa, do estímulo iatrotópico, dos sintomas, e terapêuticas em curso. O estagiário estava ainda incumbido de realizar o exame de estado geral e, se pertinente, o exame neurológico ou o exame ortopédico. Posteriormente os dados obtidos eram relatados ao médico veterinário assistente que voltava a dialogar com o proprietário e a realizar os referidos exames. Quando possível, o veterinário assistente discutiu com o estagiário exames complementares de diagnóstico, diagnósticos diferenciais e terapêuticas médicas e cirúrgicas para os diferentes pacientes.

Neste serviço, o estagiário auxiliava o médico veterinário em todos os atos médicos, elaborando receitas para prescrição de medicamentos (posteriormente conferidas e assinadas pelo mesmo), contendo os pacientes e procedendo à triagem dos mesmos. Em medicina interna, sempre que requisitado pelo médico responsável, o estagiário era responsável pela preparação e administração de fármacos nas diferentes vias, colocação de cateteres e preparação de sistemas de soro. Do mesmo modo, sempre que solicitado pelo médico veterinário assistente, o estagiário efetuava algaliações, colheita de sangue e de outras amostras como raspagem cutâneas para pesquisa de ácaros, arrancamento de pelos

para pesquisa de dermatófitos ou, ainda, citologias (utilizando, de acordo com a situação, zaragatoas ou o punho na técnica de punção aspirativa por agulha fina).

As consultas mais frequentes durante o estágio foram as de rotina: primeira consulta e aconselhamento, vacinações e desparasitações. Do mesmo modo, durante o estágio, surgiram bastantes casos de animais com doenças gastrointestinais e com doenças crónicas para reavaliação (como doenças oncológicas, infecciosas ou insuficiência renal). Outra importante atividade do estagiário no serviço de medicina interna foi a colaboração com o clínico, enfermeiros e auxiliares de enfermagem nas urgências. Nestas situações, o objetivo era prestar assistência ao médico veterinário nas manobras de reanimação, na entubação, tricotomia e abertura de uma via endovenosa, preparação e administração de fármacos. As situações de urgência mais frequentes durante o estágio foram paragens cardiorrespiratórias, choque, traumatismos, estados comatosos, estados convulsivos e reações anafiláticas.

Pelo facto do co-orientador do estagiário ser responsável pelo serviço de oncologia do HEFMV o período destinado à medicina interna foi também utilizado nesta área. Assim, o estagiário foi frequentemente incumbido de iniciar consultas de reavaliação de pacientes oncológicos antes e após as sessões de quimioterapia. Nas sessões de quimioterapia em colaboração com o médico veterinário responsável recebia os animais, pesava-os, realizava a tricotomia, preparação dos sistemas de soro e auxiliava na preparação dos quimioterápicos e colocação de cateteres, colheitas de sangue e monitorização dos doentes.

Imagiologia

O estagiário esteve mais de 120 horas apenas dedicado ao departamento de imagiologia do HEFMV. Nos serviços de raio-x e tomografia computadorizada, consoante as necessidades, assistiu e auxiliou o médico veterinário na revelação de cassetes, na contenção, na sedação, na entubação, na anestesia e monitorização dos pacientes. Por sua vez, no serviço de ecografia, o estagiário pôde assistir tanto a ecografias abdominais como a ecocardiografias. O estagiário pôde auxiliar o clínico ecografista na contenção dos pacientes, na colheita de urina por cistocentese, nas toracocenteses, nas pericardiocenteses e nas citologias ecoguiadas.

Nas diferentes áreas do departamento de imagiologia foi frequentemente convidado pelos diversos clínicos responsáveis a comentar os resultados dos diferentes exames imagiológicos e a interpretá-los de acordo com a anamnese, exame físico e outros exames auxiliares de diagnósticos executados ao mesmo paciente.

Internamento

O estagiário esteve destacado para o serviço de internamento 300 horas. Neste serviço o estagiário trabalhou em estreita colaboração tanto com o médico veterinário responsável pelo internamento como com os enfermeiros e auxiliares escalonados para esse departamento. As atividades desenvolvidas periodicamente compreendiam: a monitorização

dos pacientes, a preparação e administração de fármacos, enemas, colheita de sangue, alimentação, limpeza e passeio dos animais. Frequentemente foi, ainda, função do autor dar altas, explicando pormenorizadamente as terapêuticas e recomendações prescritas pelo clínico assistente. Nos períodos noturnos e de fim-de-semana, o autor auxiliava ainda na área de medicina interna, cirurgia e imagiologia de acordo com as necessidades do hospital e instruções nesse sentido do clínico responsável.

Cirurgia

O estagiário esteve destacado mais de 304 horas no departamento de cirurgia do HEFMV. Neste departamento, foi responsável pela receção e pesagem dos animais, auxiliando o clínico na preparação e administração dos fármacos sedativos pré-cirúrgicos. Já nos preparatórios, sempre com supervisão do cirurgião, o autor foi responsável pela colocação de cateteres, preparação e administração de fármacos indutores anestésicos, intubação, tricotomia e preparação asséptica da região a intervencionar. Também sob a observação do cirurgião o estagiário estava incumbido de preparar e administrar a terapêutica analgésica e antibiótica assim como do cálculo da taxa de fluido-terapia para os diferentes animais.

No bloco cirúrgico, aquando da função de ajudante de cirurgião, o aluno pôde auxiliar o cirurgião durante as diferentes cirurgias e realizar na totalidade orquiectomias de gato e ovário-histerectomias de gatas. Periodicamente, o estagiário ficou com o papel de anestesista, sendo responsável pela monitorização dos sinais vitais, estabelecer o estadio anestésico controlar e administrar diferentes fármacos quando requisitado pelo cirurgião. Por último, outro papel por vezes desempenhado pelo estagiário foi o de circulante, auxiliando o cirurgião e ajudante de cirurgião a vestirem-se e disponibilizando os diferentes materiais requisitados.

No pós-cirúrgico, o aluno foi responsável pela realização dos pensos, por monitorizar os sinais vitais do animal até este despertar, aquecimento do animal, remoção do tubo endotraqueal e preenchimento das notas de alta e prescrição terapêutica, sempre sobre supervisão do cirurgião. Quando possível, assistiu ainda a reavaliações pós-cirúrgicas dos pacientes, removendo e realizando novos pensos sob a orientação do médico ou cirurgião.

Durante o estágio foi possível observar e participar ativamente em diversas cirurgias. As mais frequentes foram as cirurgias eletivas: ovário-histerectomia e orquiectomia. Outros procedimentos cirúrgicos bastante frequentes durante o estágio foram as nodulectomias e as mastectomias. Foi ainda possível assistir a cirurgias menos frequentes como herniorrafias, avanço da tuberosidade tibial (TTA), osteossíntese e pericardiectomia. Por último, o aluno esteve ainda presente e a auxiliar procedimentos de endoscopia digestiva (alta e baixa), rinoscopia, broncoscopia e vídeo-otoscopia.

II REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. Introdução e prevalência da diabetes *mellitus*

A diabetes *mellitus* (DM) é uma das endocrinopatias mais comuns em gatos. A prevalência da DMF à consulta tem vindo a aumentar nos últimos anos tendo passado de 0,08% em 1970 para 1,2% em 1999. Inversamente, a mortalidade dos gatos com diabetes tem vindo a diminuir (Prahl, Guptill, Glickman, Tetrick, & Glickman, 2007). O aumento da prevalência da doença pode ser justificado por uma maior incidência da obesidade e, também, da inatividade física dos felídeos (fatores potencialmente desencadeadores da DM). No entanto, a diminuição da mortalidade também pode ser justificada por uma maior atenção e conhecimento por parte dos médicos veterinários assistentes para esta doença (Rand & Marshall, 2004).

Esta doença caracteriza-se genericamente por uma deficiência relativa ou absoluta de insulina. Ambas as situações resultam numa hiperglicémia relativamente constante e numa alteração do metabolismo proteico, lipídico e dos hidratos de carbono (CH).

Na DMF 80% a 95% dos doentes possuem diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2). Esta caracteriza-se por uma diminuição da produção de insulina pelo pâncreas e, em simultâneo, por uma diminuição da sensibilidade dos tecidos periféricos a esta mesma hormona (insulino-resistência). Nesta doença o principal objetivo terapêutico passa pela manutenção dos níveis glicémicos entre os 90-270 mg/dL através da administração de insulina exógena. Na DMT2, sobretudo nos primeiros 3 meses após a instituição da terapêutica, é possível atingir um estado aparentemente subclínico denominado de remissão que continua a exigir controlo do peso, de uma dieta apropriada e de exercício mas que dispensa administração de insulina (Rand, 2012).

No entanto, infelizmente, nem todos os gatos diabéticos atingem a remissão nem tão pouco são passíveis de estabilizar apenas com terapêutica médica e dietética usualmente recomendada para o controlo desta doença. Quando é difícil o controlo da DM de um determinado doente, a presença de outras doenças concomitantes deve ser considerada pelo clínico. Aproximadamente 20% dos felídeos diabéticos desenvolvem “diabetes *mellitus* secundária” como sequela de outra doença, nomeadamente acromegalia, pancreatite e/ou hiperadrenocorticism (HAC). O diagnóstico e a instituição de uma terapêutica adequada dirigida a uma doença concomitante à diabetes *mellitus* felina (DMF) contribui frequentemente para perceber e melhorar o controlo da diabetes. Em última instância poderá mesmo permitir a remissão da DM.

Atualmente, pensa-se que a acromegalia possa estar subjacente em muitos animais com DM mal controlada. Esta surge sobretudo em felídeos muito grandes e pesados, com aumento do tamanho da cabeça, patas e abdómen e prognatismo. O seu diagnóstico baseia-se no doseamento da somatomedina (IGF-1) combinada com meios imagiológicos

nomeadamente a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) e ainda, caso seja possível, o doseamento da somatotrofina (GH) (Niessen, Church, & Forcada, 2013; Niessen, Peterson, & Church, 2012).

Embora ainda esteja pouco esclarecido sabe-se hoje que existe uma relação entre a diabetes *mellitus* e a pancreatite, tanto em medicina veterinária (MV) como em medicina humana (MH). A sintomatologia típica destes gatos passa por letargia, anorexia, desidratação e hipotermia. O diagnóstico de eleição *in vivo* passa pela combinação do doseamento da lipase pancreática específica felina (fPL) e a realização de uma ecografia abdominal (ECO). Contudo, o diagnóstico definitivo só é possível por biópsia e exame histopatológico do pâncreas (Caney, 2013). Apesar de o diagnóstico de pancreatite felina (PF) poder não ter, aparentemente, nenhuma vantagem terapêutica no controlo da DM, este permite perceber a razão pela qual as necessidades de insulina exógena de um determinado paciente são tão flutuantes e variáveis.

Não obstante da sua prevalência em felídeos ser bastante baixa, estima-se que 80% dos pacientes com HAC venha a desenvolver DM. Os sinais clínicos demonstrados por estes animais são essencialmente poliúria (PU), polidipsia (PD), polifagia, perda de peso e de massa muscular, alopecias e fragilidade cutânea. O diagnóstico baseia-se na realização do teste de supressão de baixa dose de dexametasona (TSBDD) e rácio cortisol creatinina urinária (RCCU) combinados com meios imagiológicos, nomeadamente, ecografia abdominal e TC ou RM ao crânio (Graves, 2010; Niessen et al., 2013).

2. Diabetes *mellitus* felina

Em medicina humana a diabetes é genericamente subdivida em dois tipos: a DM tipo 1 e a DM tipo 2. Em regra, a diabetes *mellitus* tipo 1 (DMT1) é diagnosticada em crianças/jovens e os pacientes ficam insulino-dependentes; a DMT2 é diagnosticada em adultos que não permanecem insulino-dependentes. Se nos cães a DMT1 é a mais comum, no Homem e felídeos domésticos a DMT2 é a que tem maior prevalência (Rand & Marshall, 2004).

A DMT1, que atinge cerca de 10% dos casos de DM no Homem, é provocada por uma reação autoimune mediada por linfócitos-T anti-células- β o que origina uma deficiência funcional absoluta de insulina por morte das mesmas células do pâncreas endócrino. A DMT1 humana caracteriza-se assim pela presença de auto-anticorpos dirigidos às células dos ilhéus de *Langerhans*, anticorpo (Ac) anti-insulina, Ac anti-glutamato descarboxilase e Ac anti-tirosina fosfatase da amiloidose dos ilhéus-2 (*tyrosine phosphatase IA-2 antibodies*) (Reusch, 2010a). Cerca de 50% dos cães com DMT1 recém-diagnosticada apresenta Ac-anti-células- β . Um estudo demonstra a ausência de anticorpos na DMF dirigidos contra a insulina endógena ou células- β , tanto em gatos diabéticos recém-diagnosticados, como em gatos diabéticos não tratados, como em gatos com outras doenças ou saudáveis. Existindo Ac anti-insulina apenas em 14% dos gatos a realizar insulino-terapia (Hoenig, Reusch, &

Peterson, 2000). Por outro lado, a inflamação linfocítica dos ilhéus de *Langerhans*, um parâmetro de destruição imunomediada, está apenas descrita num pequeno número de casos (Hall, Kelley, Gray, & Glaus, 1997).

Deste modo, tudo indica que cerca de 80 a 95% dos gatos diabéticos apresentam DM2. Esta doença é caracterizada por duas alterações: insulino-resistência (diminuição da sensibilidade à insulina sobretudo no fígado, tecido adiposo e muscular) e diminuição da função das células- β . Apesar de ambas as disfunções estarem presentes no momento do diagnóstico a questão sobre qual a que surge primeiro é bastante controversa (Reusch, 2010a). Na maioria dos casos após um a três meses de um correto controlo da glicémia a DMF é reversível, atingindo-se um estadio subclínico chamado remissão (Rand, 1999). Um estudo revela ainda que o tempo médio de sobrevivência de um gato com DM é de aproximadamente 24 meses (Goossens, Nelson, Feldman, & Griffey, 1998).

2.1. Sinais clínicos

Um paciente com DMF surge por norma à consulta com poliúria e polidipsia (80% dos gatos), perda de peso (70% dos gatos) e polifagia (assinalada apenas por 20% dos donos). Por vezes, estes animais surgem também com anamnese de perda de apetite o que pode resultar de desidratação, alterações eletrolíticas, cetoacidose diabética, infeção ou pancreatite (Rand, 2012).

Sinais de neuropatia diabética periférica ocorrem em cerca de 10% dos felídeos com DM presentes à consulta. Os sintomas mais comuns nestes pacientes são fraqueza dos membros posteriores, inabilidade para saltar e posição plantígrada nos casos mais prolongados. Ao exame físico muitas vezes apresentam hepatomegália e alterações neurológicas (Reusch, Robben, & Kooistra, 2010).

2.2. Diagnóstico

O diagnóstico de DM não complicada deve ser sempre baseado nos sinais clínicos, hiperglicémia persistente de jejum e glicosúria. Outras alterações como anemia, leucograma de *stress*, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e aumento das enzimas de lesão hepática podem também estar presentes (Rand, 2012). O valor da concentração de glucose sanguínea acima da qual se considera um gato diabético é vago e discutível. Porém, glicémias sanguíneas maiores que 270 mg/dL (quando se atinge o limiar de reabsorção tubular renal, e a partir da qual existe glicosúria) é em regra a “situação” em que surge a sintomatologia característica da DMF, nomeadamente PU/PD, polifagia e perda de peso (Reusch et al., 2010).

Nos gatos é importante diferenciar hiperglicémia de *stress* da doença DM. Em felídeos falamos de hiperglicémia quando os valores excedem os 130 mg/dL. Ao contrário da diabetes, a hiperglicémia por *stress* (que ocorre devido à libertação de catecolaminas)

normalmente não induz glicosúria. No entanto, em situações de *stress* prolongado pode ocorrer uma glicosúria transitória e quantitativamente pequena (inferior a 1% nas tiras urinárias) (Nelson, 2008). Apesar de ser mais comum nas situações de *stress* surgirem hiperglicémias ligeiras a moderadas que se resolvem em 3/4 horas, o *stress* pode por vezes fazer a concentração de glucose sanguínea atingir valores superiores ao limiar de 270 mg/dL. Um estudo demonstrou mesmo a existência de uma forte relação entre valores glicémicos elevados e o debater/luta dos gatos quando estão sob *stress* (Rand, Kinnaird, Baglioni, Blackshaw, & Priest, 2002).

Rand (2012) defende que se o felídeo apresentar hiperglicémias <360 mg/dL, com ligeira ou nenhuma glicosúria e sem os sintomas clínicos típicos de DM que se deve repetir o doseamento da glucose sanguínea em 4 horas ou mais. Caso os valores se apresentem desta vez normalizados o valor anterior deverá ter sido uma consequência do *stress*; caso os valores permaneçam elevados, deverá ser hospitalizado e repetir doseamento de madrugada. Por seu turno, se em 24 horas estes valores não estiverem normalizados e >360 mg/dL deve ser instituído um tratamento com insulina, já que existe o risco de glucotoxicidade.

A frutossamina é uma proteína que por resultar de uma reação irreversível entre a glucose e aminoácidos plasmáticos reflete os níveis de glucose dos últimos 7/14 dias. Os valores fisiológicos de referência da frutossamina são variáveis consoante o laboratório, isto é de 200 a 360 $\mu\text{mol/L}$. Geralmente, gatos com DM apresentam níveis séricos >400 $\mu\text{mol/L}$ atingindo por vezes valores próximos de 1500 $\mu\text{mol/L}$ (Reusch, 2010a). Um estudo de Crenshaw & Peterson (1996) concluiu que os valores médios de frutossamina sérica são, em regra, distintos entre animais saudáveis (252 $\mu\text{mol/L}$), animais com hiperglicémia por *stress* (269 $\mu\text{mol/L}$) e com DM não controlada (624 $\mu\text{mol/L}$). Neste estudo, os gatos diabéticos foram ainda divididos em 3 grupos de acordo com o nível de controlo da doença e os níveis de frutossamina foram também mais baixos nos animais melhor controlados e mais altos nos gatos de controlo mais difícil. Contudo, outro estudo mais recente que utilizou gatos saudáveis, aos quais foi induzida uma hiperglicémia moderada (307 mg/dL) durante 6 semanas, revelou que os níveis de frutossamina sérica flutuavam próximo dos valores mais altos considerados fisiológicos demonstrando que a sensibilidade deste parâmetro é baixa para casos de hiperglicémias moderadas (Link & Rand, 2008). Outra limitação deste parâmetro analítico para o diagnóstico e monitorização da DMF é o facto de depender dos valores séricos das proteínas plasmáticas e do *turnover* proteico. Deste modo, dois estudos demonstram que gatos com hipertiroidismo apresentam níveis de frutossamina inferiores ao fisiológico, mesmo quando não apresentam hipoproteinémia ou hipoalbuminémia, pelo que este parâmetro não deve ser utilizado no diagnóstico ou monitorização da DM em felídeos que também apresentem hipertiroidismo (Graham, Mooney, & Murray, 1999; Reusch & Tomsa, 1999).

A urianálise, quando acusa glicosúria, como foi referido anteriormente é de extrema importância no diagnóstico da DMF. A urina tipo II e os seus diferentes parâmetros são também muito importantes já que permitem saber se existe sedimento ativo, sinal inequívoco de uma possível infeção do trato urinário (ITU) que deve ser confirmada por uma urocultura. A pesquisa de corpos cetónicos na urina é também de extrema importância no diagnóstico de uma DM complicada por cetoacidose diabética (Rand, 2012; Reusch, 2010a).

2.3. Tratamento e Remissão

Após o diagnóstico de DM a maioria dos felídeos deve iniciar uma terapêutica com insulina, dieta pobre em CH e controlo/tratamento das doenças concomitantes indutoras da insulino-resistência e suspender fármacos diabetogénicos (Nelson, 2008). Nos dias de hoje, o que se pretende após o diagnóstico é alcançar precocemente a remissão da doença, já que os seus benefícios para a saúde e bem-estar do animal são inequívocos, assim como as suas vantagens económicas e de qualidade-de-vida para os proprietários (Rand, 2012).

A remissão da DMF foi primariamente descrita há 14 anos em 10 gatos, tendo 3 deles recidivado posteriormente (Nelson, Griffey, Feldman, & Ford, 1999). A remissão da DM pode ser definida como a capacidade de normalizar e manter a glicémia e a frutossamina dentro dos parâmetros fisiológicos, havendo resolução da glicosúria e dos sintomas sem o recurso a fármacos antidiabéticos. Normalmente, a remissão da doença, quando ocorre, acontece nos primeiros 3 meses desde a instituição da terapêutica, mas estão descritos casos em que esta só ocorre mais de um ano depois (Reusch, 2010a).

Um início precoce da terapêutica pode ser de extrema importância, limitando no tempo a glucotoxicidade (e também a possível lipotoxicidade) e os seus efeitos nefastos sobre as células- β , contribuindo possivelmente para uma maior probabilidade de remissão. Assim pretende-se: 1) um início célere da insulino-terapia; 2) frequente monitorização da glicémia com o devido ajustamento da dose de insulina; 3) alterar a alimentação para uma dieta adequada, pobre em hidratos de carbono e rica em proteínas; 4) conseguir normalizar a condição corporal nos gatos obesos. Ao contrário do que se pensava, fatores como a idade, o peso, a cetoacidose diabética ou as hipoglicémias assintomáticas parecem não ter relevância numa possível remissão. Situações de DMF complicadas por neuropatia diabética, provavelmente por resultarem de situações de hiperglicémia mais prolongadas no tempo, estão relacionadas com taxas de remissão inferiores (Rand, 2012).

A remissão parece ser um estado subclínico da DM acompanhado por uma melhoria do funcionamento das células- β e, assim, da euglicémia (Nelson et al., 1999). Contudo uma recidiva pode ser despoletada sem causa aparente ou por diferentes eventos (administração de fármacos diabetogénicos, aumento de peso, surgimento ou descontrolo de doenças concomitantes). Por esse motivo, após a remissão o acompanhamento destes pacientes é de extrema importância (Reusch, 2010a).

2.3.1. Insulino-terapia

O principal objetivo terapêutico é como, foi anteriormente referido, atingir a remissão da DM procurando para isso manter um bom controlo glicémico, idealmente com um nadir até aos 90 mg/dL e um zénite até aos 270 mg/dL. As preparações de insulina podem ser classificadas de acordo com a duração do seu efeito terapêutico em insulinas de ação curta, média ou longa (anexo 1). As preparações de ação rápida são sobretudo utilizadas para controlar animais com DM complicada por cetoacidose diabética ou síndrome hiperosmolar (Reusch, 2010a).

Legalmente em Portugal, o sistema de cascata, obriga o médico veterinário a utilizar como primeira escolha no tratamento da DMF insulinas de uso exclusivo veterinário. Atualmente a única disponível é a Caninsulin[®] (40 UI/ml) uma insulina lente de ação intermédia. Esta insulina é constituída por 30% de zinco amorfo e por 70% de zinco cristalino que permitem, respetivamente, uma atuação imediata e uma atuação prolongada (Reusch, 2010a). Esta insulina deve ser administrada duas vezes ao dia e, devido ao seu efeito terapêutico de curta duração, faz com que exista uma insulinémia inferior à desejada durante 4 a 8 horas por dia (Martin & Rand, 2007).

A glargina (em Portugal comercializada como Lantus[®]) é um análogo sintético da insulina cada vez mais utilizado em situações de DMF. Estas moléculas são estáveis num pH ácido e ao serem administradas no tecido subcutâneo (pH neutro) cristalizam permitindo uma absorção constante e mais prolongada no tempo. Estas particularidades fazem com que seja contraindicado a sua mistura com outras insulinas ou a sua diluição (Rand, 2012; Reusch, 2010a). Contudo, por estar apenas disponível em concentrações de 100 UI/ml pode ser necessário diluir a glargina de modo a garantir a sua administração subcutânea (SC) quando administrada em pequenas quantidades (por exemplo administrar apenas 1 UI/gato). Um estudo utilizando gatos saudáveis relatou que o nadir da glucose sérica com a glargina, e insulina lente porcina ocorria em média, respetivamente, às 14 e 5 horas, após a sua administração subcutânea. Por outro lado, a concentração da glucose sanguínea no nadir não parece estar associada ao tipo de insulina preconizada (Marshall, Rand, & Morton, 2008). Um outro pequeno estudo, em gatos recentemente diagnosticados com DMF descreveu uma taxa de remissão de 25% (2 de 8 gatos) com insulina lente porcina e 100% (8 de 8) com a glargina (Marshall, Rand, & Morton, 2009). Por este motivo, Rand (2012) refere que, por ser legalmente exigido utilizar a insulina lente como primeira escolha no tratamento da DMF; caso a remissão não seja atingida em 4/8 semanas a terapêutica com glargina deve ser iniciada, já que esta parece estar associada a taxas de remissão mais elevadas. Assim, os dados publicados em diferentes artigos parecem sugerir taxas de remissão mais elevadas para gatos diabéticos recentemente diagnosticados e tratados com glargina. No entanto, são necessários estudos de maior dimensão e controlados em condições comparáveis.

Quando a dieta é controlada, não parece existir diferença estatística entre a remissão em animais tratados com a insulina lente e a glargina.

Em 2007, uma meta-análise dos dados disponíveis até então, revelou não existir diferenças estatisticamente significativas entre os resultados de gatos diabéticos (todos sujeitos a uma dieta pobre em CH e rica em proteínas) tratados com glargina (58,8%) ou insulina lente (44,4%) ($p=0,196$). Assim, independentemente do tipo de insulina utilizada, alguns autores advogam que a instituição de uma alimentação correta é preponderante para atingir a remissão (Feldman, 2009). Vários ensaios realizados com gatos saudáveis não denotaram diferenças significativas nas concentrações de glucose circulante e os respectivos nadires entre animais sujeitos a glargina administrada a cada 12 horas (BID) ou administrada a cada 24 horas (SID) (Marshall et al., 2008). Porém, outras investigações científicas observaram que a taxa de remissão para animais recém-diagnosticados parece ser maior quando a glargina ou detemir (outro preparado de insulina de ação lenta) são administradas duas vezes ao dia (Marshall et al., 2009; Roomp & Rand, 2009; Weaver, Rozanski, Mahony, Chan, & Freeman, 2006).

Existem diferentes protocolos de insulino-terapia. Reusch (2010a) defende uma dose inicial de insulina para gatos com diagnóstico recente de DM, independentemente de se utilizar Caninsulin[®], insulina porcina zinco (PZI) ou glargina, de 1 UI/gato BID para gatos com peso <4 Kg e de 1,5 - 2 UI/gato BID quando o peso é >4 Kg. Se a glicémia, no momento do diagnóstico, estiver abaixo dos 360 mg/dL, a dose recomendada nunca deve exceder 1 UI/gato BID. O paciente deve ainda ser hospitalizado um a dois dias para doseamento da glicémia três a quatro vezes por dia. A dose de insulina deve ser diminuída se durante este internamento forem registados valores <90 mg/dL. Reajustamentos para incremento da dose de insulina nos primeiros dias de tratamento nunca devem ser executados pois são necessários alguns dias para surgir todo o seu efeito terapêutico. Outro protocolo de insulino-terapia para manejo do gato diabéticos, também utilizado no HEFMV, está disponível no anexo 2.

2.3.2. Dieta

Ao contrário dos canídeos que são parcialmente omnívoros, os gatos são carnívoros estritos. A dieta natural destes felídeos na natureza passa sobretudo por pássaros e ratos que contêm grandes quantidades de proteína, moderada concentração de gordura e menos de 10% de hidratos de carbono em matéria seca. Já a maioria das dietas comerciais para esta espécie contêm mais de 50% de hidratos de carbono (Reusch et al., 2010). Por já não necessitarem de caçar, estas alterações na dieta foram acompanhadas por um confinamento dos gatos aos seus lares e um decréscimo da atividade física, tendo aumentado deste modo a obesidade.

O metabolismo dos CH dos felídeos e dos omnívoros é substancialmente diferente. Nos gatos, por exemplo, uma pequena quantidade de amílase (enzima necessária para iniciar a digestão do amido) é produzida nas glândulas salivares e libertada na saliva. Por sua vez, o pâncreas nesta espécie produz também pouca amílase, praticamente nenhuma isoamílase e nenhuma lactase e sacarase (Kienzle, 1993; McGeachin & Akin, 1979). No fígado, quando comparados com os cães, os felídeos apresentam uma maior atividade das enzimas de gliconeogénese (como o piruvato carboxilase, fructose-1,6-bifosfatase e glucose 6-fosfatase) mas pouca atividade da glucocinase e transportadores de glucose (Tanaka et al., 2005; Washizu, Tanaka, Sako, Washizu, & Arai, 1999). Este facto sugere que o fígado dos felinos tem uma maior capacidade para produzir glucose por gliconeogénese hepática que o dos omnívoros, mas menor capacidade para remover a glucose circulante. O facto de serem possuidores de uma maior microbiota no duodeno e de possuírem anatomicamente um cólon bastante curto com um ceco rudimentar também, demonstra que esta espécie não está bem adaptada para metabolizar amido mal digerido e fibra (anexo 3) (Verbrugghe, Hesta, Daminet, & Janssens, 2012).

Num estudo onde se utilizaram 63 gatos diabéticos divididos aleatoriamente em dois grupos, os resultados demonstraram que, passadas 16 semanas, 81% dos animais do grupo sujeito a uma dieta pobre em hidratos de carbono e fibra estavam bem controlados da DM tendo 68 % deles revertido mesmo a doença. No outro grupo, com felídeos sujeitos a uma dieta com concentrações moderadas de CH e concentrações elevadas em fibra apenas 56% conseguiram um bom controlo glicémico e apenas 41% atingiram um estado não insulino-dependente (Bennett et al., 2006).

Outro estudo, utilizando gatos diabéticos inicialmente sujeitos a dietas com alto teor em fibra e moderado teor em gordura, avaliou a resposta a uma dieta pobre em hidratos de carbono e rica em proteínas. Três meses após a mudança na alimentação foi possível reduzir dose de insulina diária em mais de 50% em 8 de 9 pacientes, tendo 3 deles atingido a remissão (Frank et al., 2001).

Contudo, um trabalho recente apenas conseguiu comprovar alterações significativas nas concentrações séricas da frutamina não tendo observado significativas modificações clínicas, na dose de insulina, nas concentrações de glucose, no nadir, zénite ou ainda na taxa de remissão com alteração para um regime dietético recomendado pelo que mais estudos nesta área são absolutamente necessários (Hall, Mahony, Freeman, & Rozanski, 2008).

Os animais alimentados uma ou duas vezes por dia ou mesmo *ad libitum* parecem ter CGS similares (Rand, 2012). Para um gato de vida interior (*in door*), a energia de manutenção é de aproximadamente 40 a 60kcal/kg/dia. Uma vez que a obesidade, como foi referido anteriormente, é uma importante causa reversível de insulino-resistência nesta espécie, é de extrema importância que se promova uma perda de peso destes doentes, de

aproximadamente 1% a 2% por semana (Reusch et al., 2010). Está descrito um igual controlo diabético entre animais alimentados durante a administração da insulina e 45 minutos após a administração da mesma, pelo que aparentemente é indiferente a altura em que a refeição é oferecida ao gato diabético relativamente ao período da administração de insulina (Alt, 2006).

Nos gatos diabéticos, parece ser preferível a utilização de dietas enlatadas em relação às dietas secas. Não só porque as primeiras permitem aumentar a ingestão de água como por terem, também, menor densidade calórica e menor concentração de CH (Rucinsky et al., 2010).

As dietas comerciais para controlo da DMF têm, tipicamente, mais gordura e densidade energética que as rações para obesos/controlo de peso. Deste modo, Rand (2012) defende que se a remissão da DM for improvável e à dieta pobre em CH não for associada a uma redução de peso esta pode ser modificada para uma com um elevado teor em fibra e moderado a elevado de hidratos de carbono. Esta alteração, apenas aconselhada em animais cuja remissão é improvável, visa prevenir outros efeitos nefastos da obesidade na saúde dos felídeos, não conseguindo muitas vezes melhorar o controlo da DM.

2.3.3. Hipoglicemiantes orais

Atualmente, existem disponíveis no mercado 7 classes distintas de hipoglicemiantes orais (anexo 4); no entanto, para além das sulfonilureias, os restantes fármacos ou não foram testados ou apresentaram resultados pouco interessantes (biguanida e inibidores da α -glicosidade) para a DMF (Reusch, 2011). Alguns hipoglicemiantes diminuem a absorção da glucose no trato gastrointestinal (Acarbose) ou aumentam a sensibilidade à insulina (Metformina e Rosiglitazona) (Rand, 2012). Das sulfonilureias, a glipizida (Minidiab[®] 5 mg) é a mais utilizada e estudada nesta espécie. A glipizida atua estimulando a secreção de insulina pelas células- β dos ilhéus de *Langerhans* do pâncreas. A sua utilização deve ser reservada a animais que ainda possuam atividade residual das células- β do pâncreas, com boa condição corporal, sem cetoacidose diabética (CAD) e com sinais ligeiros a moderados de DM. A sua administração *per os* (PO) deve ser iniciada, à refeição, com uma dose de 2,5 mg/gato BID e se nenhum efeito secundário ocorrer passar para 5 mg/gato BID duas semanas depois. Esta terapêutica deve ser reduzida ou suspensa em situações de normoglicémia ou hipoglicémia respetivamente. Deve também ser interrompida para iniciar obrigatoriamente insulino-terapia em situações de cetoacidose diabética ou de DM com sinais clínicos e hiperglicémias não controladas pela glipizida (Reusch, 2010a). Por outro lado, um estudo que comparou *post mortem* a deposição de substância amiloide em pâncreas de gatos com diabetes induzida, reportou que todos os animais sujeitos a glipizida apresentavam esta mesma amiloidose pancreática, contrastando com apenas 25% dos animais sujeitos a insulino-terapia com esta alteração (Hoenig et al., 2000). Outra limitação

foi reportada num estudo recente que utilizou cultura de células- β humanas e que quando expostas a sulfonilureias aumentaram a sua apoptose (Maedler et al., 2005). Por estas razões e por estar apenas descrito um sucesso terapêutico em 30% dos gatos diabéticos, esta terapêutica deve ser somente prescrita em situações em que os donos não tolerem ou não consigam fazer a administração de insulina (Feldman, Nelson, & Feldman, 1997).

2.4. Controlo e monitorização

O objetivo primário da monitorização da DMF passa por um bom controlo glicémico. Nos primeiros meses a monitorização dos gatos com DM é mais importante e deve ser mais apertada. Isto porque a remissão da doença pode ocorrer e se a insulino-terapia continuar a ser instituída pode conduzir a episódios de hipoglicémia, por vezes fatais. Reusch (2010a) aconselha a reavaliação clínica dos animais às 1, 3, 6, 8 10 e 12 semanas após o diagnóstico de DM posteriormente de 4 em 4 meses (anexo 5).

O conhecimento de um valor glicémico isolado num determinado momento do dia não fornece ao clínico informação suficiente para um correto controlo da DM. Deste modo, é necessário recorrer a curva de glucose sanguínea (CGS) que correspondem a doseamentos de glucose séricas a cada 1/2 horas durante 12 ou 24 horas. As CGS só devem ser interpretadas depois da resposta à insulina estar estabilizada no paciente. Este parâmetro permite ao clínico analisar os valores de glicémia no nadir e também a duração do efeito terapêutico da insulina exógena. O nadir ideal deverá rondar os 90 - 140 mg/dL, um nadir superior a 162 mg/dL deverá levantar suspeitas sobre a possibilidade de existir subdosagem de insulina, *stress*, doença concomitante, problemas técnicos ou efeito de *Somogyi* (hiperglicémia que ocorre secundariamente a um evento hipoglicémico, por aumento compensatório das concentrações hemáticas de epinefrina e glucagina). A duração do efeito terapêutico corresponde ao período de tempo que decorre desde a injeção de insulina passando pelo nadir da glucose até ao momento em que as concentrações de glucose sanguínea se elevem acima dos 216-270 mg/dL. A duração do efeito terapêutico de cada injeção de insulina deve sofrer sérias melhorias com um maneio dietético adequado e se for superior a 14 horas existe o perigo de induzir hipoglicémias e/ou efeito de *Somogyi* (Reusch, 2011).

A realização, no hospital, da CGS é afetada pelo hiperglicémia de *stress* e também pela diminuição de ingestão de alimentos ambos acarretando possíveis alterações nas concentrações sanguíneas de glucose habituais para determinado animal diabético. Deste modo, o doseamento da frutossamina sérica nas reavaliações clínicas do paciente assim como a realização de curva de glucose sanguínea realizada em casa assumem um importante papel na monitorização da DM. Os glucómetros portáteis de MH são hoje extensamente utilizado para monitorização da DMF em casa pelos proprietários. Contudo, a sua precisão para dosear a glucose no sangue dos felídeos é menor, sobretudo em

situações de hiperglicémia em que os valores revelados pelos glucómetros se encontram muitas vezes mais baixos que os valores reais (Wess & Reusch, 2000a). Um estudo comparou os resultados obtidos por um glucómetro portátil desenhado para MV (AlphaTrack[®]) com um de MH (Ascencia Elite[®]) e comprovou que os resultados são menos precisos e exatos no segundo, acrescentando ainda necessitar de mais sangue que o de MV (Zini, Moretti, Tschuor, & Reusch, 2009).

Os doseamentos de glucose utilizando glucómetros, são realizados utilizando sangue capilar proveniente da almofadinha plantar, da porção interna do pavilhão auricular e mais raramente das gengivas ou dos lábios. No entanto, apenas existem estudos sobre a utilização da parte interna do pavilhão auricular e da veia marginal da orelha nesta espécie (Thompson, Taylor, Adams, Waldner, & Feldman, 2002; Wess & Reusch, 2000b).

Após a estabilização do paciente, aproximadamente 3 semanas depois do início da insulino-terapia, pode ser introduzida aos proprietários a “monitorização em casa”. Esta deve passar por vigilância dos sinais clínicos (de hiperglicémia e de hipoglicémia), do peso (no mínimo com carácter semanal), e doseamento da glicémia no mínimo 3 vezes por semana (de modo a praticar a técnica e a detetar hipoglicémias). Por seu turno a CGS deve ser executada mensalmente, em casa ou no hospital (Reusch et al., 2010; Reusch, 2011).

Num gato diabético o objetivo da insulino-terapia não é normalizar a concentração da glucose sanguínea, mas sim permitir que esta fique ligeiramente aumentada evitando hipoglicémias e o efeito de *Somogyi*. Como a frutossamina sérica reflete as concentrações da glucose nos últimos 7 – 21 dias é pretendido que estes valores estejam também ligeiramente aumentados em relação aos valores de referência considerados fisiológicos. Deste modo, como descreve a tabela 1, consideram-se valores entre os 360 e os 450 $\mu\text{mol/L}$ como sinónimos de bom controlo metabólico da DM; valores entre os 450 e os 550 $\mu\text{mol/L}$ como sinal de um controlo moderado da DM; e valores $>600 \mu\text{mol/L}$ como indício de um difícil controlo da doença (Reusch, 2010a; Scott-Moncrieff, 2010). Alternativamente à frutossamina, em animais cujos proprietários não conseguem ou não pretendem ver a concentração de glucose sanguínea em casa a ingestão de água e a glicosúria podem constituir informações importantes. Existem atualmente no mercado, *chips* adicionados aos *litters* que indicam a presença de glucose (ex: Purina Glucotest[®]) e *litters* que permitem recolher a urina sem ela ser absorvida pela areia de modo a poder ser facilmente colhida. A utilização destes dois parâmetros parece ser particularmente importante quando a insulina em curso é de longa duração (glargina e detemir), pois as insulinas de média duração podem permitir glicosúria com sobre ou subdosagem (Rand, 2012).

Tabela 1: concentrações de frutossamina esperada em gatos sem DM (valores fisiológicos) e para avaliar e monitorizar a DM (Reusch, 2010a; Scott-Moncrieff, 2010).

Frutossamina	
Fisiológico	142-360 µmol/L
Bom controlo da DMF	360-450 µmol/L
Razoável controlo da DMF	450-550 µmol/L
Mau controlo da DMF	>600 µmol/L

2.5. Diabetes não controlada e persistência dos sinais clínicos

Na maioria dos gatos com DMF consegue-se atingir uma normoglicémia com doses de insulina ≤ 1 UI/kg BID. Ainda não existe consenso sobre qual a dose refratária a partir da qual se deve considerar a existência de insulino-resistência. Contudo, diversos autores defendem que o clínico deve suspeitar de insulino-resistência sempre que o controlo glicémico é pobre e a dose de insulina é $>1,5$ UI/kg BID ou 6 UI/gato ou quando o controlo glicémico é errático obrigando a reajustamentos frequentes da dose (Reusch, 2010a; Scott-Moncrieff, 2010). A instabilidade da DMF pode estar relacionada com diferentes problemas desde uma incorreta alimentação, uma incorreta preparação, administração ou absorção de insulina, má interpretação das CGS, necessidades “flutuantes” de insulina ou resistência à insulina por doença concomitante (anexo 6 e 7) (Gunn-Moore & Reed, 2012).

Assim, a abordagem clínica numa DMF descontrolada deve ser sistemática de modo a não ignorar nenhum dos fatores, descritos no anexo 6, que possam estar na génese desta situação. Primariamente deve-se confirmar se o protocolo instituído está correto (dose, frequência) e se estiver, aumentar a dose da insulina para 1.0 a 1.5 UI/kg BID. O segundo passo visa confirmar a correta utilização da insulina por parte do dono e eventuais erros técnicos, que a insulina não está fora do prazo, que não foi diluída, congelada, aquecida ou incorretamente agitada antes de ser transposta para a seringa. Também se deve confirmar se a seringa é de 0,5 ml ou de 1 ml. Observar o dono a agitar, preparar e administrar a insulina e rever a dieta e exercício físico executado pelo paciente. Num terceiro passo deve-se executar uma CGS para determinar se existe um efeito *Somogyi* ou um curto período em que a insulina está funcional. Esta CGS deve ser executada a cada uma/duas horas durante no mínimo 12 horas. Existe ainda um quarto passo se não for encontrada explicação para esta alteração deve ser pesquisada causas de insulino-resistência, sobretudo doenças concomitantes (Reusch et al., 2010).

3. Insulino-resistência e diminuição da produção de insulina

O desenvolvimento de insulino-resistência e a diminuição da produção de insulina parecem estar relacionados com fatores ambientais e genéticos (Tabela 2 e Anexo 8) (Reusch et al., 2010). Nos felídeos domésticos as alterações genéticas que poderão induzir a DM ainda

não estão bem estudadas. No entanto, alguns estudos que indicam uma clara propensão da DMF na raça birmanesa sustentam esta tese (Rand, Bobbermien, Hendrikz, & Copland, 1997; Lederer, Rand, Jonsson, Hughes, & Morton, 2009). Contudo, existe um estudo que contraria os restantes apontando para a inexistência de predisposição racial na DMF pelo que são necessários mais estudos com validade estatística nesta área (Panciera, Thomas, Eicker, & Atkins, 1990; Prah et al., 2007).

Tabela 2: principais grupos de fatores de insulino-resistência e de diminuição da secreção de insulina (adaptado de Rand & Marshall, 2004).

	Causas Ambientais	Causas Genéticas
Resistência à insulina	Obesidade / sedentarismo Fármacos Doenças concomitantes Stress Hiperglicémia Pancreatite	Obesidade Género
Deficiência na Secreção de insulina	Amiloidose pancreática Pancreatite Toxicidade da Glucose Toxicidade dos Lípidos	Amiloidose pancreática

As causas de insulino-resistência podem ser classificadas de acordo com a sua origem: em pré-recetor, quando há interferência na disponibilidade da insulina para que esta mais tarde se possa ligar aos recetores (por exemplo a destruição da insulina pela formação e ligação desta a um Ac anti-insulina); em recetor, quando há interferência na ligação da insulina ao recetor; ou em pós-recetor, quando há interferência de fatores que influenciem a transdução do sinal resultante da ligação entre a insulina e o seu recetor. Maioritariamente estas situações de insulino-resistência na DMF estão, contudo, relacionadas com o aumento das concentrações hemáticas de outras hormonas particularmente da GH, dos glucocorticóides, da glucagina, das catecolaminas, das hormonas tiroideias (triiodotironina ou T3 e tiroxina ou T4) e dos progestagénios. Assim, a insulino-resistência presente na DMF surge muitas vezes secundariamente a algumas doenças que se caracterizam pela elevação destas mesmas hormonas (como a acromegalia, o HAC, o glucaginoma, o feocromocitoma, o hipertiroidismo, a PF, a insuficiência renal, e a insuficiência cardíaca congestiva entre outras), secundariamente à administração exógena de fármacos ou mesmo devido ao diestro ou gravidez (anexo 9) (Scott-Moncrieff, 2010). O Anexo 10 descreve sucintamente um algoritmo de abordagem diagnóstica à insulino-resistência.

3.1. Fármacos

Tratamentos prolongados ou crônicos com glucocorticóides e/ou progestagêneos (como por exemplo o acetato de megestrol) aumentam o risco de desenvolvimento de DMF. Nos casos de DMF despoletada pela administração de glucocorticóides parece existir uma maior probabilidade de remissão, talvez por os sinais clínicos serem prematuramente identificados quer pelo clínico como pelo proprietário e assim a terapêutica adequada é instituída de um modo mais célere limitando no tempo a glucotoxicidade (Rand & Marshall, 2004; Reusch, 2010a). Algumas doenças (como por exemplo: complexo do granuloma eosinofílico, asma felina, doença inflamatória intestinal ou IBD, neoplasias e doenças imunomediadas) surgem concomitantemente à DMF devido ao tratamento que exige administrações prolongadas de glucocorticóides (Gunn-Moore & Reed, 2012). Um estudo refere mesmo que 13 dos 33 gatos diabéticos estudados retrospectivamente realizaram mais de dois tratamentos com corticoides (Lederer, Rand, Hughes, & Fleeman, 2003). Apesar de tudo, é possível que nos gatos que desenvolvem DM secundariamente à administração destes fármacos exista uma diminuição da tolerância à glucose pré-patente (Rand, 1999).

Por outro lado, se um gato com DM, com uma doença concomitante, necessitar de fazer uma terapêutica que exija recorrer aos glucocorticóides ou aos progestagêneos estes deverão ser sempre utilizados numa dose mínima terapêutica e acompanhados por um aumento da dose de insulina de modo a controlar a hiperglicémia secundária a um aumento da insulino-resistência (Scott-Moncrieff, 2010). Caso um gato esteja em remissão clínica da DMF e necessite forçosamente de uma terapia que envolva glucocorticóides estes devem ser administrados numa dose terapêutica mínima concomitantemente com glargina 0,5 a 1 UI/kg SC, SID (Rand, 2012).

3.2. Obesidade e sedentarismo

Em 1973, um estudo em clínicas veterinárias britânicas relatava uma incidência de excesso de peso e obesidade nos gatos presentes à consulta respetivamente de 6% e 12,5% numa amostra total de 429 gatos (Anderson, 1973). Cerca de vinte anos depois a prevalência de excesso de peso e obesidade nesta espécie era de 40%, numa amostra 223 animais o que demonstra um claro aumento da condição corporal ao longo dos anos (Sloth, 1992). Tal como no Homem, o principal fator ambiental que favorece a DM2 é a obesidade. Os gatos obesos têm uma probabilidade 3,9 vezes superior para desenvolver esta doença (Scarlett & Donoghue, 1998). Segundo Reusch (2010) 50% a 60% dos gatos diabéticos tinham excesso de peso, 30% a 40% um peso apropriado e 5% a 10% peso inferior ao recomendado. Demonstrando a importância da obesidade no desenvolvimento da DMF, um outro estudo, utilizando apenas gatos saudáveis, comprovou que por cada 1,9 kg de peso ganho, a sensibilidade à insulina diminuía mais de 50% (Appleton, Rand, & Sunvold, 2001).

Num animal saudável, a insulina tem um papel imprescindível na absorção celular da glucose, aumentando os transportadores de glucose na superfície da célula. No tecido muscular e adiposo, o transportador-4 da glucose (GLUT4) constitui 90% dos transportadores de glucose expressos para a membrana celular (Santalucia et al., 1999). Num estudo recentemente realizado, no qual foram utilizados 17 gatos conclui-se que a expressão, no tecido muscular e adiposo, do GLUT4 (insulino-dependente) estava diminuída em gatos que se tornaram obesos quando comparada com gatos magros. Contrariamente nestes animais com excesso de peso, a expressão do transportador-1 da glucose (GLUT1), que não é influenciada pela insulina e tem uma função residual no transporte de glucose, permanecia normal (Brennan, Hoenig, & Ferguson, 2004).

A leptina, é uma hormona libertada pelo tecido adiposo, com capacidade de diminuir a sensibilidade à insulina (Müller, Ertl, Gerl, & Preibisch, 1997; Walder, Filippis, Clark, Zimmet, & Collier, 1997). Por existir em concentrações mais elevadas nos gatos obesos, pode contribuir para a insulino-resistência e desenvolvimento da DM nestes doentes (Appleton, Rand, & Sunvold, 2002). Também os níveis de TNF- α são mais elevados em gatos obesos contribuindo para o processo de insulino-resistência (Hoenig, McGoldrick, deBeer, Demacker, & Ferguson, 2006). Esta citocina pró-inflamatória (produzida nos adipócitos, linfócitos e macrófagos) diminui expressão do GLUT4, a autofosforilação dos recetores de insulina e inibe a subsequente fosforilação dos substratos-1 para o recetor de insulina (Coppack, 2001). Por outro lado, a adiponectina que, em diferentes animais, está envolvida na inibição das vias inflamatórias, na diminuição da produção de glucose e num aumento da sensibilidade periférica à insulina, parece estar diminuída na DM2 e em pessoas obesas (Stefan & Stumvoll, 2002).

Também, num estudo envolvendo 33 gatos birmaneses descreveu-se como fatores de risco para o desenvolvimento de DM2 o excesso de ingestão de alimentos e a privação do exercício físico (gatos impedidos de ir à rua) (Lederer et al., 2003). A inatividade física e o sedentarismo são particularmente importantes na população felina urbana e confinada a viver dentro de casa (Rand & Marshall, 2004). De acordo com inquérito realizado a 96 proprietários de gatos diabéticos, 40% destes animais eram gatos de interior e 55% eram gatos com pouca atividade física (Slingerland, Fazilova, Plantinga, Kooistra, & Beynen, 2009). Embora a obesidade seja um fator predisponente para o desenvolvimento da DM2, nem todos os obesos irão desenvolver a doença. Um pâncreas normal consegue adaptar-se, respondendo à diminuição da sensibilidade periférica à insulina com um aumento da produção da mesma hormona (Reusch, 2010a).

3.3. Amiloidose pancreática

A diminuição da produção e liberação de insulina que se registra na DM2 resulta da redução do número de células- β funcionais por um processo designado de “amiloidose pancreática”. A deposição desta substância amiloide nos ilhéus de *Langerhans* deve-se à deposição de amilina que é, fisiologicamente, produzida e co-embalada com a insulina (Henson et al., 2011; Rand & Marshall, 2004). Contudo, nem todos os animais com amiloidose nos ilhéus de *Langerhans* desenvolvem DM, sendo esta alteração também frequente em gatos saudáveis de idade avançada (O'Brien, 2002).

Nos gatos obesos, é a insulino-resistência e a constante estimulação hiperglicémica exercida sobre as células- β do pâncreas que despoletam o acréscimo dos níveis séricos de insulina mas, também, de amilina. Nos gatos com amiloidose pancreática, parece existir ainda, uma alteração na síntese, processamento, transporte, secreção ou catabolismo da amilina nas células- β , que poderá desempenhar um importante papel na patogénese da deposição desta substância amiloide (Hoenig, Hall, et al., 2000; O'Brien, 2002).

3.4. Género e idade

Ainda que não seja totalmente unânime, nos felídeos o género masculino parece estar associado a uma maior prevalência da DM. Rand e Marshall (2004) referem mesmo que machos castrados têm uma probabilidade duas vezes maior de vir a desenvolver esta doença. Um estudo revela ainda que gatos do género masculino têm níveis mais elevados de insulina circulante, uma menor sensibilidade periférica a esta hormona e uma maior tendência para engordar. Fato que *per se* podem, também, contribuir para o desenvolvimento da DMF (Appleton et al., 2001).

Apesar de poder ocorrer em animais de qualquer idade, a DMF é considerada uma doença de gato adulto/geriátrico. Estima-se que 95% dos casos de DMF ocorra já depois dos 5 anos, com a moda dos casos descritos a rondar os 11/12 anos (Crenshaw & Peterson, 1996; Lederer et al., 2009).

3.5. Glucotoxicidade e lipotoxicidade

A glucotoxicidade foi primariamente descrita no gato há mais de 60 anos (Dohan & Lukens, 1948). Ao contrário de uma hiperglicémia transitória que estimula a liberação de insulina, hiperglicémias muito elevadas durante um longo período de tempo (mais de 24 horas) estão relacionadas com uma diminuição da secreção de insulina pelas células- β , fenómeno denominado de glucotoxicidade. Esta hiperglicémia prolongada pode resultar de perturbações como uma alimentação rica em CH, aumento do peso vivo e doença concomitante, conduzindo à chamada glucotoxicidade (Unger & Grundy, 1985).

A glucotoxicidade é tanto dose-dependente como tempo-dependente. Dose-dependente porque quanto maior é a hiperglicémia (sustentada no tempo), menor será a produção de

insulina pelas células- β dos ilhéus de *Langerhans* e, deste modo, a insulinémia. Tempo-dependente, já que se no início do fenómeno de glucotoxicidade a supressão da secreção de insulina é reversível e apenas funcional, com os meses e os anos estas alterações tornam-se irreversíveis e resultam em alterações estruturais e perda de células- β . Este facto justifica a probabilidade significativamente reduzida de remissão da DM se, em 6 meses, não se conseguir o correto controlo da DM e da glicémia (Link, Allio, Rand, & Eppler, 2013; Rand, 2012).

Apesar de estudos *in vitro* apontarem para a possível existência tanto de glucotoxicidade como de lipotoxicidade, um estudo *in vivo* realizado em 2009 veio contrariar esta ideia. Neste estudo, gatos mantidos 10 dias em infusão endovenosa de glucose apresentaram diminuição da concentração sérica de insulina, as células dos ilhéus apresentavam figuras de apoptose e eram caspase-3 positivos (marcador de apoptose); ao invés, os animais mantidos com infusão lipídica endovenosa (IV) não apresentavam sinais de toxicidade para as células- β dos ilhéus de *Langerhans*, nem tão-pouco se verificou uma redução os níveis de insulinémia (Zini et al., 2009).

No Homem, pensa-se que a glucotoxicidade ocorre independentemente da lipotoxicidade. Inversamente, a lipotoxicidade depende de elevados valores séricos de glucose para se manifestar, o que pode ocorrer também nos gatos (Poitout & Robertson, 2002; Reusch, 2010a).

4. Diabetes *mellitus* secundária

Após a exclusão dos três primeiros passos descritos no ponto 2.5. (“Diabetes não controlada e persistência dos sinais clínicos”) o médico veterinário deverá procurar causas de insulino-resistência, nomeadamente doenças concomitantes à DM. Com o aumento da idade do felídeo, o risco inerente ao aparecimento de uma nova doença capaz de afetar a estabilidade da DM é cada vez maior (Gunn-Moore & Reed, 2012).

Dos gatos diabéticos, 5 a 20% apresenta-se à consulta com outro tipo específico de diabetes chamada de diabetes *mellitus* secundária. Esta DMF secundária caracteriza-se por ser uma sequela de uma outra doença e só deve ser considerada pelo médico veterinário em casos de DM refrataria ao tratamento (Reusch, 2010b). Um estudo retrospectivo com 104 gatos diagnosticados com DM determinou que destes 22% apresentavam outras doenças concomitantes (Crenshaw & Peterson, 1996).

Qualquer doença inflamatória, infecciosa, neoplásica ou endócrina tem potencial para desencadear uma diminuição da sensibilidade à insulina. Assim, as doenças que mais frequentemente são co-diagnosticadas com DMF são insuficiência renal crónica (IRC), ITU, gengivo-estomatites, neoplasias, adenocarcinoma pancreático, pancreatite crónica, hipertireoidismo, hiperadrenocorticismismo e hipersomatotropismo (acromegalia), entre outras (anexo 11) (Gunn-Moore & Reed, 2012; Reusch, 2010b).

4.1. Acromegalia

4.1.1. Introdução

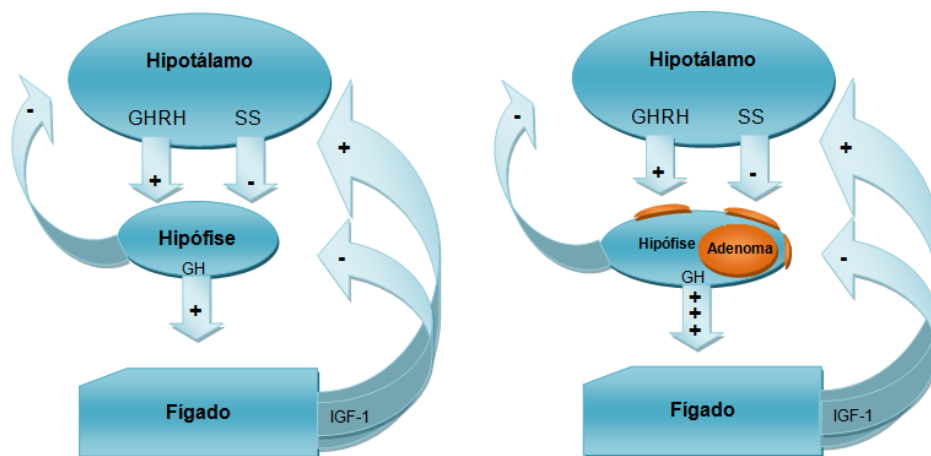
A acromegalia é a síndrome que resulta do excesso de produção de GH. Nos gatos o HS (hipersomatotropismo) é provocado por um processo tumoral na *pars distalis* da hipófise anterior, normalmente um adenoma acidófilo produtor de GH (Niessen, 2010). Para além dos adenomas funcionais produtores de GH existe a possibilidade de um pequeno número de pacientes possuir HS secundário a hiperplasia acidófila hipofisária o que levanta dúvidas sobre qual a relação entre estes dois fatores etiológicos e sobre se a hiperplasia eventualmente poderá na verdade ser uma primeira fase do adenoma hipofisário (Niessen, Petrie, et al., 2007; Niessen et al., 2013). No Homem, estão descritos adenomas plurihormonais da hipófise que podem secretar inúmeras hormonas entre as quais as mais frequentes são: a GH, a prolactina, a tiroide-estimulina e/ou subunidade alfa das hormonas glicoproteicas (Salehi et al., 2006). Por sua vez, em MV está descrito um caso de um gato com duplo adenoma da hipófise produtor de corticotrofina (ACTH) e GH pelo que o diagnóstico definitivo foi de HAC e acromegalia (Meij, van der Vlugt-Meijer, van den Ingh, & Rijnberk, 2004). Ao contrário das cadelas, não estão descritos nos gatos casos de acromegalia secundários à administração de progestagéneos. Contudo, foi comprovada a produção de GH a partir do ácido ribonucleico mensageiro do tecido mamário felino mas a sua produção local não parece ter repercussões sistémicas (Niessen, 2010).

Inicialmente pensava-se que a prevalência da acromegalia concomitante à DMF era muito reduzida. Contudo, um estudo de 2007 demonstrou que um terço dos 184 gatos diabéticos analisados apresentava valores aumentados de IGF-1 (Niessen, Petrie, et al., 2007). Um estudo mais recente da mesma equipa utilizando 1222 felídeos com DM parece indicar uma prevalência semelhante de felídeos com valores de IGF-1 compatíveis com acromegalia (323, FR=26,4%). Neste estudo, apenas em 24% destes 323 animais o clínico assistente suspeitava de acromegalia concomitante a DM demonstrando que esta doença pode estar a ser subdiagnosticada (Niessen, Forcada, Glanemann, & Church, 2011).

4.1.2. Fisiopatologia

Nas situações de acromegalia, o adenoma ou a hiperplasia existente na adenohipófise induz impulsos de libertação da GH aumentados quanto à frequência e amplitude, e independentes da libertação de GHRH (hormona de libertação da GH) conduzindo a um aumento generalizado dos valores séricos desta hormona e consequentemente da IGF-1 (figura 1) (Niessen, 2010).

Figura 1: esquema do mecanismo fisiológico de *feedback* negativo da adeno-hipófise na produção de GH (à esquerda) e falha dos mecanismos de *feedback* negativo devido ao adenoma da hipófise (à direita) (adaptado de Niessen, 2010).



Legenda: (+) estimula; (-) inibe; (SS) somatostatina.

4.1.3. Sintomas e complicações

O hipersomatotropismo felino (HSF) ocorre sobretudo em machos (castrados) e em animais de meia-idade a idosos (média 10 anos, variando 4 a 17 anos) (Niessen, 2010; Scott-Moncrieff, 2010). A poliúria e polidipsia são os sinais mais comuns em gatos com acromegalia e desenvolvem-se secundariamente à DM existente (Kooistra, 2010). Parte dos sintomas da acromegalia resultam do papel anabólico da IGF-1 (e em menor escala da GH) que aumenta a síntese de proteínas e a proliferação dos tecidos moles, cartilagíneos e esqueléticos (anexo 12). Estes animais surgem assim à consulta com um tamanho elevado, aumento do peso (contrariamente à maioria dos gatos com DM não controlada que surgem com perda de peso), cabeça, língua e patas também de grandes dimensões, prognatismo inferior (visível através de um maior distanciamento entre o canino superior e inferior), organomegália (hepatomegália, cardiomegália e renomegália) e aumento do murmúrio vesicular (hiperplasia da orofaringe) (Peterson et al., 1990; Reusch, 2010a). Os sintomas neurológicos por crescimento do tumor na adeno-hipófise, para além da sela túrcica, podem ocorrer mas são raros, já que os tumores são em regra benignos e de crescimento francamente moroso (Peterson et al., 1990). Por outro lado, está presente o papel catabólico da GH, que induz a lipólise e restringe o transporte celular da glucose funcionando como um antagonista da insulina. A polifagia também pode estar presente tanto nos gatos com DM como nos gatos com DM secundária a acromegalia (Niessen, Peterson, & Church, 2012). A GH é, deste modo, um importante modelador da sensibilidade à insulina. A ação da GH tem como principais consequências a indução de uma hiperinsulinémia, diminuição dos recetores de insulina e redução da atividade das cinases de insulina. Tanto a GH como a insulina têm diversos eventos pós-recetores em comum. Os mais importantes locais de insulino-resistência induzida pela GH são os músculos esqueléticos e o fígado. Finalmente

comprovou-se que a GH diminui a expressão de sensibilizadores da insulina: adipocitoquinas, adiponectinas e visfatina (Dominici et al., 2005).

Felídeos com acromegalia apresentam 10,4 vezes mais probabilidade de desenvolver problemas cardíacos. Muitas vezes surgem com sinais de insuficiência cardíaca congestiva ou ICC (como ascite, dispneia e abafamento dos sons cardíacos) e à auscultação cardiorrespiratória sopros sistólicos e ritmo de galope. Na ecocardiografia destes mesmos animais é comum encontrar um ventrículo esquerdo e um septo interventricular hipertrofiado com uma insuficiência ligeira da mitral (Little & Gettinby, 2008; Niessen, Petrie, et al., 2007; Peterson et al., 1990). Em pacientes com HS é comum o aparecimento de artrites degenerativas nomeadamente nos ombros, cotovelos, carpos, dígitos e joelhos. Contudo, num estudo retrospectivo, apenas 3 de 6 gatos com HS e sinais radiográficos de artrite degenerativa apresentava claudicação ou dor articular (Niessen, Peterson, et al., 2012; Peterson et al., 1990).

4.1.4. Diagnóstico

O diagnóstico definitivo é difícil (anexo 13) e baseia-se no reconhecimento dos sinais clínicos anteriormente referidos em gatos diabéticos mal controlados concomitantemente com concentrações séricas elevadas da IGF-1 (>1000 ng/mL) já que os outros exames estão muitas vezes, por diferentes razões, indisponíveis (Niessen et al., 2011; Niessen, Petrie, et al., 2007). A IGF é produzida em diversos tecidos tendo uma acção predominantemente local (autócrina e parácrina). Por sua vez, os hepatócitos são os principais responsáveis pelas concentrações sanguíneas de IGF-1 (Kooistra, 2010). Se os níveis de insulina não estiverem relativamente altos no espaço porta ocorre resistência hepática à GH e assim não será produzida IGF-1 neste órgão. Numa situação de hipoinsulinémia surge, por outro lado, um aumento da produção das proteínas de ligação à IGF-1 (IGFBP-1 e IGFBP-2) (Bereket, Lang, & Wilson, 1999). Deste modo, o doseamento de IGF-1 num gato com DM só é conveniente 6 a 8 semanas após o início da insulino-terapia, caso contrário podem ocorrer falsos-negativos. Por outro lado, esta mesma hormona não deve ser doseada logo após a administração de insulina pois pode dar um falso positivo (Ciftci & Yarim, 2011; Niessen, Petrie, et al., 2007; Reusch, 2010b). Assim, o doseamento da IGF-1 sérica é um bom teste para avaliar a possibilidade de existir acromegalia num determinado paciente diabético com insulino-resistência, caracterizando-se por uma sensibilidade de 84% e uma especificidade de 92% (Berg et al., 2007).

Por estar ainda pouco disponível, existe uma utilidade futura no doseamento da GH felina por radioimunoensaio, a qual permitiu num estudo a distinção entre gatos saudáveis de outros 19 felídeos com acromegalia (GH >10 ng/mL) (Niessen, Khalid, Petrie, & Church, 2007). No entanto, outro estudo do mesmo investigador, demonstrou que este teste pode dar falsos-positivos relativamente frequentes (Niessen, Petrie, et al., 2007). A razão para

valores elevados de GH, em felídeos sem acromegalia, pode residir no facto de esta hormona ser secretada de um modo episódico e possuir um pequeno tempo de semivida (Scott-Moncrieff, 2010).

Devido ao elevado número de falsos-positivos e falsos-negativos que o doseamento de IGF-1 e GH podem desencadear e devido às contraindicações e desvantagens inerentes à TC e RM ao crânio continuam as investigações no sentido de encontrar biomarcadores mais sensíveis e específicos para o diagnóstico do HSF. Como a acromegalia está relacionada com o crescimento de tecido, investigadores dosearam por ELISA o pró-peptido pró-colagénio tipo III sérico, um indicador periférico do *turnover* do colagénio. A média dos valores séricos doseados de pró-peptido pró-colagénio tipo III (PPIII) foi mais alta nos 16 felídeos com HS concomitante a DM (24,3 ng/mL) do que naqueles com DMT2 (4,9 ng/mL) ($p < 0,001$); tendo ainda sido comprovada uma correlação entre os valores séricos de IGF-1 e de PPIII ($p < 0,001$) (Niessen, Forcada, & Church, 2012).

O doseamento da grelina sérica (um ligando endógeno do recetor secretagogo da GH) é atualmente a prova hematológica de eleição em MH para o diagnóstico de HS, podendo também constituir uma alternativa futura para o diagnóstico de HSF já que se pensa que a sua produção esteja suprimida em situações de excesso de GH circulante. No entanto, para já apenas um estudo foi executado nesta área e os resultados não foram animadores já que o total de grelina sérica entre o grupo de felídeos com HS e o grupo com DM não foi estatisticamente diferente (Jensen, Forcada, Glanemann, Church, & Niessen, 2012; Niessen et al., 2013).

Idealmente, para um diagnóstico definitivo, quando uma destas análises anteriores é sugestiva de acromegalia, devem ser realizados exames imagiológicos ao crânio, nomeadamente a TC ou a RM (Niessen, 2010). A utilização de contraste nos dois exames parece conduzir a resultados mais aprimorados, contudo falsos-negativos podem ocorrer, por exemplo no caso de uma hiperplasia acidófila ligeira (microscópica) ou de um microadenoma da adenohipófise. Quando o resultado da imagiologia é negativa o diagnóstico *ante mortem* e a terapêutica subsequente para o HS deve ser sustentada na apreciação dos valores séricos dos biomarcadores anteriormente descritos (Niessen et al., 2013; Niessen, Petrie, et al., 2007). O diagnóstico de acromegalia pode também ser *post mortem* por endocrinopatologistas utilizando protocolos de coloração específicos (Niessen, 2010).

4.1.5. Terapêutica

O tratamento mais frequentemente utilizado dirigido ao adenoma da hipófise é a radioterapia. Esta permite a melhoria ou resolução dos sintomas neurológicos (com redução do tamanho do adenoma na adenohipófise) e resolução da DM ou diminuição da dose de insulina requerida (Brearley, Polton, Littler, & Niessen, 2006; Mayer, Greco, & LaRue, 2006). No

entanto, apesar de a radioterapia parecer diminuir os valores de GH (já que os efeitos diabetogénicos não são mais evidentes) os valores da IGF-1 permanecem elevados assim como os sintomas associados à acromegalia (Littler, Polton, & Brearley, 2006). Infelizmente, por enquanto esta opção terapêutica não está disponível em Portugal (França é o país mais próximo que possui radioterapia aplicada a MV). Por outro lado, os internamentos e anestésias permanentes aliados aos avultados encargos económicos, tornam esta opção impossível para a maioria dos proprietários/pacientes.

A futura alternativa terapêutica, como já acontece em MH, é a hipofisectomia transfenoidal através de microcirurgia que permite uma normalização rápida dos valores de GH. Contudo, tal como a radioterapia esta técnica é dispendiosa e comporta alguns riscos. Um estudo demonstrou que, de 7 gatos que realizaram esta microcirurgia, dois acabaram por falecer até 4 semanas depois (Meij, Voorhout, Van Den Ingh, & Rijnberk, 2001). Peri-operatória e pós-operatoriamente, deve proceder-se à suplementação com glucocorticóides, desmopressina (ADH) e tiroxina. Enquanto a diabetes insípida, que surge após a cirurgia, é transitória o hipotireoidismo e o hipoadrenocorticismo que surgem secundários à cirurgia parecem permanecer para o resto da vida do doente, pelo que é indispensável a suplementação com glucocorticóides (prednisolona 0,1 mg/kg SID ou hidrocortisona 0,5 mg/kg SID) e tiroxina (Meij, Auriemma, Grinwis, Buijtels, & Kooistra, 2010; Niessen et al., 2013).

Alternativamente, está descrito o tratamento médico com agonistas da dopamina e somatostatina (octreótido e lanreótido) que, no entanto, têm revelado uma eficácia bastante variável (Niessen, 2010; Slingerland, Voorhout, Rijnberk, & Kooistra, 2008). Existe ainda um estudo em MV que demonstrou a eficácia, ainda que variável entre pacientes, da administração IV de octreótido na redução dos valores séricos da GH (Slingerland et al., 2008). Mais recentemente, um estudo utilizando 8 felídeos com HS, tratados com um análogo da somatostatina (Pasireotide[®]), reduziram as necessidades de insulina, tendo um atingido mesmo a remissão da DM (Niessen, 2012).

Infelizmente, frequentemente, não é possível, pelas diversas razões enunciadas, aplicar um tratamento dirigido à acromegalia optando-se apenas por uma terapêutica paliativa. Quando se opta por esta abordagem, o objetivo primário passa por tentar controlar a DMF utilizando doses elevadas de insulina (que podem atingir as 7 UI de insulina BID) (Niessen, Petrie, et al., 2007). Nestes casos, pode ser, ainda, necessário recorrer à combinação de insulinas de ação lenta ou intermédia com insulinas de ação rápida e ainda optar por uma monitorização glicémica apertada em casa. Deste modo, pretende-se evitar episódios de hipoglicémia secundários à administração de insulina exógena pois a libertação pulsátil de GH torna a insulino-resistência e as necessidades de insulina exógena variáveis (Niessen et al., 2013). A maioria dos felídeos com acromegalia concomitante a DM acaba por falecer de insuficiência renal (IR) e/ou de ICC (Peterson et al., 1990).

4.2. Pancreatite

4.2.1. Introdução

Ao contrário do que se pensava anteriormente, a pancreatite felina não é uma doença rara. Estudos científicos revelam que 14 a 67% dos gatos apresentam evidências *post mortem* de lesão pancreática; entre eles 45% eram considerados gatos clinicamente saudáveis (De Cock, Forman, Farver, & Marks, 2007; Weiss, Gagne, & Armstrong, 1996). Existem diferentes formas de categorizar histopatologicamente a PF mas o modo mais unânime é a classificação em pancreatite necrosante aguda (PNA), pancreatite supurativa aguda e pancreatite não supurativa crónica (Armstrong & Williams, 2012).

4.2.2. Fisiologia e fisiopatologia

A pancreatite aguda necrosante é caracterizada por necrose da gordura peri-pancreática, com ou sem mineralização e com uma infiltração de neutrófilos e macrófagos variável. As células acinares apresentam uma necrose por liquefação extensa (>50% das lesões) também com uma infiltração variável de neutrófilos e macrófagos. A maioria dos gatos com PNA apresenta uma fibrose mínima a moderada, mas em 32% deles o pâncreas apresentava-se firme, com fibrose intersticial. A pancreatite supurativa aguda, por sua vez, caracteriza-se por possuir uma extensa reação inflamatória (>50% das lesões) e um grau mínimo e variável de necrose lipídica. Já os gatos com pancreatite não supurativa crónica apresentam um pâncreas firme, pequeno e nodular. Histopatologicamente, a pancreatite crónica é definida por uma predominante infiltração linfocítica, podendo existir um ligeiro grau de necrose e processos supurativos (Hill & Van Winkle, 1993; Washabau, 2010).

Nos gatos a pancreatite é iniciada na maioria dos casos sem causa aparente por um processo de auto-aglutinação com ativação das enzimas digestivas do tecido pancreático. A ativação destas proteases, nomeadamente da quinina (que induz vasodilatação e assim hipotensão e choque) mas também do sistema de complemento, de coagulação e fibrinolítico poderão, em última análise, terminar com uma coagulação intravascular disseminada (CID) e na morte do doente (Caney, 2013; Zoran, 2006). Gatos com IBD parecem estar mais predispostos para o desenvolvimento de pancreatite, provavelmente porque, quando o vômito é frequente, induz um aumento da pressão ao nível do duodeno promovendo o refluxo do conteúdo séptico intestinal para o ducto pancreático. Como o esfíncter de Oddi, na papila duodenal, é uma via comum para os ductos pancreáticos e biliares, qualquer refluxo do conteúdo intestinal pode desencadear uma pancreatite e/ou colangiohepatite. Deste modo, é comum nesta espécie os pacientes surgirem com triadite, ou seja, IBD, pancreatite e colangiohepatite concomitantes (Caney, 2013). Num estudo em que foram analisados 18 gatos com colangiohepatite *post mortem*, 83% tinham IBD concomitante, 50% tinham pancreatite e 39% possuíam mesmo o complexo da triadite felina (Weiss et al., 1996).

Na maioria das vezes não é possível identificar clinicamente um processo que despolette toda a doença e, por isso, a PF é maioritariamente considerada idiopática. Contudo, alguns fatores genéticos e infecciosos que, entre outros, parecem estar relacionados com a PF, estão descritos no anexo 14. Num estudo cuja amostra era constituída unicamente por pacientes com PF, 92% dos que apresentavam pancreatite crónica (PC) e 83% dos que apresentavam pancreatite aguda (PA), padeciam de doenças concomitantes. Porém, deve acrescentar-se que em muitos destes casos infecciosos e neoplásicos, a pancreatite parece ser o componente menos “importante” da doença em curso (Armstrong & Williams, 2012).

Tal como em MH, também em MV a relação entre diabetes *mellitus* e a pancreatite é pouco clara. Parece que a DM humana surge como consequência da pancreatite e pode estar a ser subestimada. Com efeito, pode atingir cerca de 8% dos diabéticos. Por outro lado, cerca de 40% dos diabéticos, do tipo 1 e 2, apresentam alterações morfológicas e funcionais do pâncreas exócrino compatíveis com pancreatite (Hardt, Brendel, Kloer, & Bretzel, 2008). Um estudo já mencionado detetou DMF em 5 pacientes (FR=15%) com PC e em 1 paciente (FR=3%) com PA (Ferrerri et al., 2003).

Um outro estudo, recorrendo à necrópsia de 37 gatos diabéticos, detetou alterações no pâncreas exócrino de 27 pacientes (FR=73%); outros 33 (FR=89%) apresentavam alterações nos ilhéus de *Langerhans* e 21 animais apresentavam alterações nos dois departamentos (FR=57%). Dos 37 gatos com DM, 19 (FR=51,4%) apresentavam sinais de pancreatite (17 com pancreatite crónica e 2 com pancreatite aguda ou subaguda). Destes 19 doentes com PF, apenas 3 foram considerados suspeitos de pancreatite *ante mortem*; o que demonstra que esta doença pode estar a ser subdiagnosticada (Goossens et al., 1998). Deste modo, pensa-se que em alguns casos a PF pode desencadear uma DM transitória ou mesmo permanente. Pensa-se que a DM possa surgir tanto através das lesões e perda de células- β nos ilhéus de *Langerhans* como por indução e exacerbação da insulino-resistência (Caney, 2013). Contudo, Washabau (2010) refere que a PNA *per si* pode não ser um fator de risco para o desenvolvimento da DMF, mas sim o seu desenvolvimento para um estadio crónico e não supurativo. Zini, Osto e seus colegas (2009) descreveram que uma hiperglicémia sustentada no tempo leva a um aumento da infiltração de neutrófilos no pâncreas (ainda que não associada a alterações histológicas) pelo que, até hoje, é controverso sobre qual a doença que surge primeiro se a DMF se a PF.

4.2.3. Sintomas

Os sinais clínicos mais comuns de PF são: marcada letargia (100%), anorexia (97%), desidratação (92%) e hipotermia (68%), seguidos de outros sinais menos frequentes como perda de peso, vômito, dor abdominal, efeito de massa à palpação abdominal (20 a 25% dos casos de PA), dispneia, taquipneia, taquicardia, diarreia e ataxia. Como a triadite está muitas vezes presente nos casos de PF, outros sinais clínicos comuns nesta doença são

secundários a IBD concomitante (espessamento das ansas intestinais) e/ou colangiohepatite concomitante (hepatomegália ou fígado mais firme à palpação). Nos pacientes que apresentam PF concomitante a DM, o apetite, a insulino-resistência e as necessidades de insulina vão ser flutuantes de acordo com o grau de inflamação pancreática. Deste modo, geralmente, a conjugação destas duas doenças caracteriza-se por um fraco controlo da DM, com grande variação das concentrações de glucose sanguínea (Caney, 2013; Reusch, 2010a; Scott-Moncrieff, 2010).

4.2.4. Diagnóstico

O painel geral analítico (hemograma e bioquímicas) de gatos com PF não costuma apresentar alterações específicas. Quanto ao hemograma este pode revelar uma anemia moderada e não regenerativa (FR=25%) ou policitémia (FR15%), leucocitose com desvio à esquerda (FR=30 a 60%) ou leucopenia (FR=15%). As bioquímicas nos casos de PF revelam, em regra, valores aumentados das enzimas hepáticas (ALT, AST e FAS), hiperbilirrubinémia, hipercolesterolemia (PA), hiperglicémia ou hipoglicémia (PA), ureia e creatinina aumentadas (pré-renal em situações de PA e renal em situações de PC) (Ferreri et al., 2003; Gerhardt et al., 2001; Hill & Van Winkle, 1993). A alteração eletrolítica mais frequente nos pacientes com PF, e que está associada a um pior prognóstico, é a hipocalcémia (cálcio total ou ionizado) por saponificação da gordura peri-pancreática, aumento dos ácidos gordos livres, aumento da calcitonina (secundário ao aumento da glucagina) e por *deficit* ou resistência à paratormona. A hipocaliémia secundária ao vômito ocorre raramente em gatos com pancreatite (Hill & Van Winkle, 1993; Kimmel, Washabau, & Drobatz, 2001; Schenck & Chew, 2012).

Hoje sabe-se que os valores séricos da amilase e lipase, outrora utilizados para aferir a presença de PF, têm pouco valor de diagnóstico para esta mesma doença, sobretudo nos felídeos. A lipase pode estar elevada no início da pancreatite aguda. No entanto, não tem grande significado na distinção entre animais saudáveis e doentes (Kitchell, Strombeck, Cullen, & Harrold, 1986). Em gatos com sinais de pancreatite os valores séricos da tripsina imunorreativa felina (fTLI) estão pouco relacionados com os resultados dos exames histopatológicos em gatos com pancreatite (Swift, Marks, MacLachlan, & Norris, 2000).

A análise hematológica com maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de pancreatite é a lipase pancreática específica felina ou fPL. Esta análise permite avaliar a função pancreática pois apenas doseia a lipase produzida nas células acinares do pâncreas, desprezando a lipase produzida nos outros órgãos como fígado e estômago. São considerados fisiológicos valores séricos de fPL $\leq 3,5$ $\mu\text{g/L}$ e considerados compatíveis com pancreatite valores $\geq 5,4$ $\mu\text{g/L}$. Quando a concentração de fPL sanguínea é $>3,5$ $\mu\text{g/L}$ e $<5,4$ $\mu\text{g/L}$, está aumentada na chamada “área cinzenta” sendo aconselhável a repetição da análise daí a 2 semanas se os sintomas persistirem (Xenoulis & Steiner, 2012).

Na pancreatite com quadro clínico grave, a sensibilidade (que caracteriza a percentagem de gatos com pancreatite e valores superiores ao normal) da fPLI e fTLI são de, respetivamente, 100% e de 80%. Já em quadros clínicos de pancreatite moderada verifica-se uma sensibilidade de 54% e 8% para fPLI e fTLI respetivamente. A especificidade (que caracteriza a percentagem de gatos sem pancreatite e valores analíticos normais) para a fPLI é de 67% em animais sintomáticos e de 100% nos gatos saudáveis. Já a especificidade da fTLI, respetivamente para estes mesmos grupos, é de 100% e 75%. Deste modo, a fPLI parece ter uma sensibilidade global de 67% e uma especificidade de 91% enquanto a fTLI tem globalmente uma sensibilidade de 28% e uma especificidade de 82% (Forman et al., 2004). Recentemente, Forcada e os seus colegas (2008) descreveram uma maior proporção de concentrações de fPLI compatíveis com pancreatite nos gatos diabéticos (FR=83%, n=29) e uma menor proporção nos gatos não diabéticos mas com sintomatologia semelhante (FR=66%, n=23). Reportaram também uma associação, ainda que fraca, entre as concentrações de fPLI e frutamina nos pacientes com DMF.

A radiografia abdominal simples pode fornecer, por vezes, algumas informações importantes ainda que pouco específicas de PF. Assim, podem observar-se as seguintes alterações radiográficas: efeito de massa no abdómen cranial; diminuição do detalhe peritoneal, associado a derrame pleural ou peritonite, nomeadamente no abdómen cranial; ansas do intestino delgado distendidas e dilatadas com gás ou líquido (Gerhardt et al., 2001; Saunders, VanWinkle, Drobatz, Kimmel, & Washabau, 2002).

Na ecografia o pâncreas, em situações de PF, pode apresentar-se normal, hipoecóico em situações de necrose, hiperecóico em situações de fibrose ou massa e aumentado de tamanho (diagnóstico diferencial de neoplasia ou de edema por hipoalbuminémia ou hipertensão portal). O mesentério pode surgir hiperecóico devido à necrose do tecido adiposo, e a região que rodeia o pâncreas hipoecóica em situações de edema e efeito de massa (abscessos ou pseudoquistos). Em situações de PF pode ainda ocorrer dilatação do ducto biliar comum e ducto pancreático, e um aumento da viscosidade da bília na vesícula biliar (Saunders et al., 2002). A sensibilidade da ecografia como único meio de diagnóstico é em regra baixa, 11 a 67% (Caney, 2013). Porém, quando combinada com a fPLI a sua capacidade de diagnóstico é muito superior. Um estudo recente demonstrou que, de 19 gatos com sinais de pancreatite e fPLI sérica elevada, 16 (84%) apresentavam sinais ecográficos de pancreatite. De outros 16 felídeos com sinais de pancreatite mas fPLI dentro dos parâmetros fisiológicos normais 12 (75%) não apresentavam alterações ecográficas compatíveis com pancreatite (Williams, Panciera, Larson, & Werre, 2013).

Nos gatos cuja imagem pancreática obtida pela ecografia transabdominal seja de má qualidade, devido à obesidade do doente, à grande quantidade de gás nas ansas intestinais ou a um mesentério muito hiperecóico e, mediante disponibilidade do material, o médico veterinário pode optar, com bastantes vantagens, pela endo-ecografia utilizando um

gastroscópio com ecógrafo (Schweighauser et al., 2009). Outro meio de diagnóstico de PF que começa também a dar os primeiros passos é a cintigrafia do pâncreas que, aparentemente, apenas marca o pâncreas de animais doentes (Ercan et al., 1993). Contrariamente ao que ocorre em MH, a TC não é um meio de diagnóstico de eleição para o diagnóstico de PF (Forman et al., 2004).

O diagnóstico mais fiável de PF passa pela observação direta do pâncreas (por laparotomia ou laparoscopia) e posterior exame histopatológico, tendo como óbvio inconveniente ser um método bastante invasivo. A biópsia o único meio de diagnóstico realmente capaz de estabelecer o diagnóstico definitivo de pancreatite. Por outro lado, uma histopatologia negativa não exclui a possibilidade de uma pancreatite em curso, pois pode estar em curso um processo focal, não abrangido na amostra previamente colhida e analisada (Ferreri et al., 2003; Zoran, 2006). Deste modo, é aconselhado proceder-se à colheita de várias amostras pancreáticas. Como nesta espécie a pancreatite surge muitas vezes enquadrada no complexo da triadite felina, pode advir da colheita e análise histopatológica de amostras de intestino, linfonodos e fígado uma grande vantagem diagnóstica e terapêutica (Caney, 2013).

4.2.5. Terapêutica

O diagnóstico de pancreatite não altera o tratamento da DM (insulino-terapia, dieta terapêutica e exercício) conferindo apenas uma importante explicação para as necessidades flutuantes de insulina do paciente em causa (Gunn-Moore & Reed, 2012). Numa agudização da pancreatite estes felídeos necessitam de doses acrescidas de insulina (podendo atingir as 2 UI/kg BID) que, no entanto, podem ser prejudiciais e induzir uma hipoglicémia mais tarde quando a pancreatite estabilizar. Deste modo, estes pacientes devem fazer sempre uma dose de insulino-terapia segura (0,25 a 0,5 UI/kg BID, SC) e uma monitorização glicémica em casa pelos donos (Caney, 2013).

O tratamento base da PF é variável de acordo com os sintomas, alterações no exame de estado geral e análises. Em doentes desidratados é aconselhado realizar fluido-terapia com cristalóides para repor as perdas. Em algumas situações a utilização de colóides reduz a ativação do tripsinogénio e permite uma melhor perfusão pancreática, limitando a extensão do processo necrótico em curso. O recurso à transfusão de plasma fresco ou congelado pode também constituir uma excelente solução nestes pacientes, já que promove um aumento da pressão oncótica, fornecendo também fatores de coagulação e inibidores das proteases, como a α -macroglobulina, que se ligam a estes permitindo a sua eliminação pelo sistema retículo-endotelial (Schmidt et al., 1993; Zoran, 2006). A infusão IV de dopamina parece ter um importante papel na melhoria da perfusão pancreática, devido ao efeito cardíaco inotrópico positivo e vasodilatador esplâncnico e na diminuição da permeabilidade microvascular, devido às suas características β -adrenérgicas (Karanjia, Lutrin, Chang, & Reber, 1990).

Sempre que há hipocalcemia, na PF, deve proceder-se à administração de gluconato de cálcio e à monitorização do cálcio ionizado durante a terapêutica (Schenck & Chew, 2012; Washabau, 2010).

Ao contrário do que era advogado antigamente pela maioria dos autores, hoje não é recomendado o jejum nos gatos com pancreatite. O jejum nestes gatos provoca a mobilização de gorduras, podendo culminar num processo indesejado de lipidose hepática. Assim, o jejum e a alimentação parentérica devem apenas ser ponderadas e executadas em situações muito pontuais de vômito incoercível, com perigo de pneumonia por aspiração. Caso contrário, o clínico deverá incentivar o apetite do animal, optando pela alimentação à mão de comidas palatáveis e altamente digeríveis (Washabau, 2010; Zoran, 2006). Se tais medidas não forem suficientes, deverá ser colocado um tubo jejunostomia, gastrostomia, esofagostomia ou nasogástrico para alimentação. De referir que a alimentação forçada nesta espécie não constitui uma opção, não só por ser impossível administrar a quantidade necessária de comida como, também, devido à aversão que esta espécie faz facilmente à comida nestas situações (Caney, 2013; Zoran, 2006).

A dor nos felídeos é muitas vezes difícil de perceber. Assim, sempre que se suspeitar de dor abdominal devem ser usados agentes analgésicos, nomeadamente a buprenorfina, o butorfanol ou, ainda, a meperidina (Caney, 2013; Steiner & Williams, 1999).

O manejo médico do vômito e da náusea deve estar sempre presente nestes pacientes, já que potenciam a anorexia. Assim, pode ser utilizada a mirtazapina como estimulante de apetite e antiemético em simultâneo. No entanto, os antieméticos de ação central como o ondansetron ou o dolasetron parecem ser os mais eficazes. O maropitant e a clorpromazina constituem também boas alternativas terapêuticas. A utilização de antagonistas dos recetores H1 e H2 como a ranitidina ou a famotidina pode, também, ser importante na terapêutica adjuvante (Caney, 2013; Zoran, 2006).

Em regra, não está indicada a utilização de antibióticos nos pacientes numa fase inicial da PF, já que se trata de um processo estéril. Contudo, dois estudos parecem indicar uma translocação bacteriana facilitada, nomeadamente de coliformes, para o pâncreas de felídeos com pancreatite (Widdison, Alvarez, Chang, Karanjia, & Reber, 1994; Widdison, Karanjia, & Reber, 1994). Assim, sempre que existam sinais de quebra da barreira gastrointestinal (leucocitose, com desvio à esquerda ou neutrófilos tóxicos), pirexia ou choque, deve instituir-se uma antibioterapia de largo espectro (cefalexina ou amoxicilina com ácido clavulânico com uma fluoroquinolona). Em caso de doença gastrointestinal, pode ser também importante a utilização de metronidazol, devido às suas propriedades anti-inflamatórias intestinais e ação contra anaeróbios (Caney, 2013; Washabau, 2010). De referir que nas situações de IBD concomitante a PF, o tratamento com glucocorticóides deve ser evitado de modo a impedir o desenvolvimento ou descontrolo da DMF. Deste modo, a

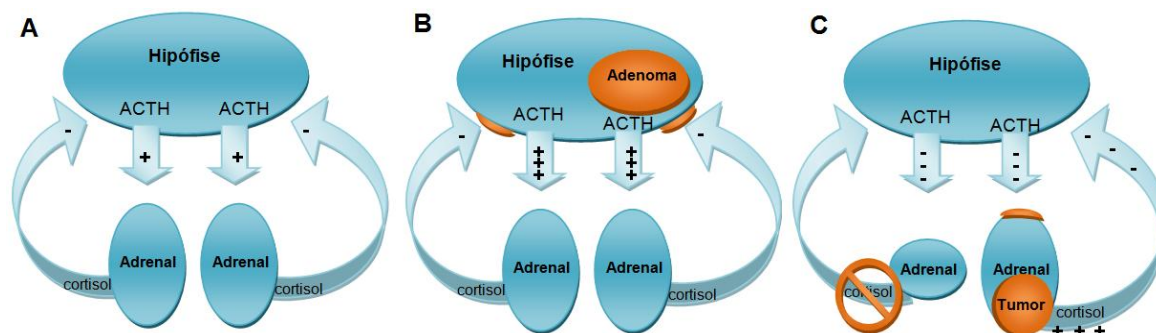
terapêutica deve passar pela ciclosporina, clorambucil ou alternativamente glucocorticóides de ação rápida como a budesonida (Caney, 2013).

4.3. Hiperadrenocorticismismo

4.3.1. Introdução

Contrariamente ao que ocorre nos canídeos, o HAC (ou síndrome de *Cushing*) é uma doença rara na espécie felina. Sabe-se hoje que os gatos, quando comparados com os cães, possuem cerca de metade dos recetores para glucocorticóides na pele e no fígado e estes mesmos recetores têm uma menor afinidade, factos que em parte podem justificar as diferentes prevalências da doença nas duas espécies (van den Broek & Stafford, 1992). Cerca de 80% dos gatos com esta síndrome apresentam tumores hipofisários produtores de ACTH (por norma adenomas na *pars distalis* ou na *pars intermedia*) e 20% tumores no córtex da adrenal em que 2/3 são adenomas e 1/3 são adenocarcinomas (figura 2) (Graves, 2010). Esta síndrome caracteriza-se em regra por hipercortisolismo primário ou secundário; no entanto, pode ocorrer o chamado “HAC atípico” caracterizado por um tumor na adrenal produtor de hormonas como o 17- α -hidroxiprogesterona, a androstenediona, a testosterona ou a progesterona (P4) e que têm efeitos sistémicos glucocorticóides (Boord & Griffin, 1999; Niessen et al., 2013; Rossmeis et al., 2000). Estão ainda descritos outros casos de hiperadrenocorticismismo felino (HACF) mais raros, como o de um adenoma hipofisário produtor de melanotrofina capaz de estimular as adrenais a produzir cortisol e outro caso de um duplo adenoma, produtor tanto de GH como de ACTH e que acabou por desencadear concomitantemente acromegalia, HACF e DM (Meij, van der Vlugt-Meijer, van den Ingh, Flik, & Rijnberk, 2005; Meij et al., 2004). Por ser um antagonista da insulina, uma concentração excessiva de cortisol sanguínea pode estar associada ao desenvolvimento de DM e insulino-resistência periférica (Gunn-Moore & Reed, 2012). Pensa-se que 80% dos animais com HACF irão desenvolver DM (Reusch, 2010a).

Figura 2: (A) esquema representativo do normal funcionamento do sistema hipófise-adrenal e respetivo mecanismo de *feedback* negativo; (B) esquema representativo da falha dos mecanismos de *feedback* negativo devido ao adenoma da hipófise e (C) tumor adrenal.



Legenda: + = estimula; - = inibe.

Apesar de ser menos comum que nos cães, também nos gatos estão descritos casos de HAC iatrogénico secundário à administração (tanto sistémica como tópica) de glucocorticóides (Lien, Huang, & Chang, 2006). Parece ainda existir uma maior probabilidade de remissão e de nova recidiva da DM nos gatos com HAC iatrogénico, o que leva a crer que nestes pacientes possa existir mais algum problema subjacente na produção de insulina, para além da insulino-resistência secundária aos glucocorticóides exógenos (Niessen et al., 2013).

4.3.2. Sintomas

Os gatos com HAC apresentam-se em regra à consulta com sinais de DM ou para avaliação de DM não controlada com doses relativamente elevadas de insulino-terapia. Os sintomas mais comuns que fazem os proprietários de gatos com HAC procurar ajuda médica são: poliúria, polidipsia, polifagia, pelo em más condições, e normalmente perda de peso. Entre outros dados, o facto de as doses de insulina necessárias para estabilizar o paciente serem elevadas (mas não extremas), aliadas ao facto de o paciente estar a perder peso, constituem dois importantes elementos que poderão ajudar o clínico a suspeitar de HAC e não de acromegalia (anexo 15) (Graves, 2010; Niessen et al., 2013; Scott-Moncrieff, 2010). No exame físico é comum o clínico encontrar um abdómen pendular, alopecia simétrica bilateral, perda de massa muscular, fragilidade cutânea (que rasga facilmente), piodermite, obesidade, hepatomegália, seborreia e mais raramente sinais consistentes com alterações do sistema nervoso central, devido ao crescimento do adenoma hipofisário (Gunn-Moore & Reed, 2012; Reusch, 2010). A ondulação da cartilagem da orelha está também documentada, mas apenas nas situações de *Cushing* iatrogénico. Outra característica importante do HACF e que o diferencia do HAC canino é o facto de PU/PD estarem sobretudo presentes em situações de DM concomitante. No HACF concomitante a DM, existe glicosúria o que induz uma diurese osmótica e assim a PU e a PD compensatória, contrariamente, no HAC canino a PU e a PD surgem por inibição da produção e secreção de ADH pelos glucocorticóides (Graves, 2010; Niessen et al., 2013).

4.3.3. Diagnóstico

As alterações laboratoriais nestes animais são sobretudo, hiperglicémia, glicosúria, hipercolesterolémia, e aumento dos níveis séricos da alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina sérica (FAS). Este aumento dos níveis séricos da FAS está relacionado com a DM não controlada já que não existem, nesta espécie, isoenzimas da FAS induzíveis pelos esteroides (Graves, 2010; Niessen et al., 2013). Ao contrário dos cães que apresentam hipostenúria resultante da diminuição da produção de ADH, nos gatos tal não é comum acontecer já que a PU deriva da glicosúria (Peterson, 2012). Alguns destes sinais clínicos e dados laboratoriais são comuns à DMF e por isso muitas vezes o HACF só é procurado quando existem claras dificuldades no controlo da diabetes.

A avaliação endócrina de gatos suspeitos de HAC deve ser feita em dois passos sequenciais mas distintos, procurando primeiro confirmar a doença e posteriormente distinguir se o processo é hipófise-dependente ou resultado de um tumor adrenal (Peterson, 2012). Os diferentes exames estão sumarizados no anexo 16. Habitualmente os testes de supressão são mais uteis no diagnóstico de sobreprodução hormonal, enquanto os testes de estimulação se aplicam nas doenças em que há subprodução hormonal (Graves, 2010).

Nos gatos, o teste de estimulação com ACTH pode ser utilizado para diagnóstico de HACF mas, por possuir uma baixa sensibilidade (até 50%) e especificidade desconhecida, não deve constituir o primeiro exame a utilizar pelo clínico. Ao contrário dos cães, nesta espécie o pico de cortisol sérico após a administração de ACTH exógena pode ser bastante variável, mesmo nos gatos saudáveis. Contudo, se o paciente for suspeito de HAC iatrogénico, tal exame poderá ser utilizado e, previsivelmente, um felídeo nestas condições terá uma concentração de cortisol plasmático pós-ACTH abaixo do intervalo de referência. Este teste permite ainda distinguir o HAC típico do atípico e do iatrogénico, já que nestes dois últimos a concentração de cortisol plasmático pós-ACTH nunca atinge um pico e, por norma, sofre mesmo uma supressão, como nos animais saudáveis (Duesberg & Peterson, 1997; Graves, 2010; Niessen et al., 2013).

O rácio cortisol: creatinina urinária (RCCU) é um meio bastante económico e por isso pode ser utilizado inicialmente para o diagnóstico de HAC. Num estudo, os valores do RCCU em animais saudáveis, variavam entre 2×10^{-6} e 36×10^{-6} . Pacientes com HACF neste mesmo estudo tinham valores bastante mais elevados (entre os 51×10^{-6} e os 272×10^{-6}) (Goossens, Meyer, Voorhout, & Sprang, 1995). No entanto, e apesar de ter uma sensibilidade elevada (80 a 90%), a especificidade parece ser baixa. Porém, estão descritos casos de falsos positivos em gatos com doenças não correlacionadas com as adrenais, nomeadamente em situações de hipertiroidismo, também comum concomitante à DMF (Henry, Clark, Young, & Spano, 1996; de Lange, Galac, Trip, & Kooistra, 2004).

Para o diagnóstico de HACF pode ser executado o teste de supressão de baixa dose de dexametasona que deverá ser feito com uma dose 10 vezes superior ao necessário nos cães. Isto porque, num gato saudável, é necessário uma maior dose de dexametasona (0,1 mg/kg IV) para conseguir que 4 (T_1) e 8 horas (T_2) após a administração deste fármaco se verifique um mecanismo de *feedback* negativo e uma considerável diminuição da concentração do cortisol sérico circulante (<40 nmol/L) (Peterson & Graves, 1988). A sensibilidade deste teste é de aproximadamente 100% e a especificidade é aceitável, não sendo influenciado pela qualidade do controlo glicémico em gatos com DM. Nos gatos com HAC resultante de um tumor na adrenal, este produz constantemente cortisol independentemente da libertação de ACTH pela hipófise, pelo que em princípio não haverá supressão, quer ao T_1 quer ao T_2 . Por sua vez, no hiperadrenocorticismos hipófise-dependente (HACHD) é de esperar que após o TSBDD haja uma supressão no T_1 e um

escape dessa mesma supressão no T₂ (Graves, 2010; Kley, Alt, Zimmer, Hoerauf, & Reusch, 2007).

Para o diagnóstico de hiperadrenocorticismo felino, pode também ser combinado o teste de estimulação com ACTH com o TSBDD ou ainda o TSBDD com o RCCU. Neste último, a urina é colhida em dois dias consecutivos, iniciando-se a administração PO de dexametasona a cada 8 horas durante o 2º dia. Esta prova é fácil e permite, em simultâneo, fazer o diagnóstico de hiperadrenocorticismo (RCCU antes da administração da dexametasona) e localizar o problema (RCCU depois da administração da dexametasona). Se o felídeo for diagnosticado com hiperadrenocorticismo e se existir uma supressão de >50% no RCCU, deve ser um caso de hiperadrenocorticismo hipófise dependente; se a supressão for <50% não é possível discriminar a etiologia, mas apenas 25% dos gatos com hiperadrenocorticismo hipófise dependente não irão apresentar supressão (>50%) com o teste (Goossens et al., 1995; Peterson, 2012).

Em gatos com diagnóstico de HAC, poderá ser realizado o teste de supressão de alta dose de dexametasona (TSADD), que consiste na administração IV de 1mg/kg de dexametasona. A supressão comum num gato saudável passará por uma concentração <30 nmol/L ou uma redução de mais de 50% dos valores doseados em T₀. Se o HAC resultar de uma neoplasia das adrenais, não deverá haver supressão da produção/libertação do cortisol endógeno. Contrariamente, em 50 a 65% dos gatos com HACHD irá ocorrer supressão às 4 e/ou às 8 horas (Feldman & Nelson, 2004).

O doseamento da ACTH endógena permite também distinguir uma situação de HACHD, em que os valores devem estar aumentados ou normais (pois a produção da ACTH é pulsátil), de tumores das adrenais, em que os níveis séricos de ACTH endógena deverão estar diminuídos. Com esta análise, todos os casos reportados até hoje de HAC primário resultam em concentrações sanguíneas bastante baixas de ACTH e 95% dos casos de HACHD têm concentrações elevadas desta mesma hormona. No entanto, como a ACTH se metaboliza precocemente no plasma, este doseamento necessita de complicados requisitos técnicos sendo igualmente, por esta razão, economicamente dispendiosa (Duesberg & Peterson, 1997; Feldman & Nelson, 2004). Um estudo recente demonstrou também que elevadas concentrações plasmáticas de precursores da ACTH, como a pro-opiomelanocortina ou a pro-ACTH, podem estar associadas a HACHD, pelo que o doseamento destas mesmas hormonas pode ser necessário, ainda que raramente, para conseguir atingir um diagnóstico (Benckroun et al., 2012).

De modo a procurar perceber a causa de insulino-resistência e a diferenciar HAC secundário a um tumor na hipófise ou na adrenal é importante a utilização de meios imagiológicos, nomeadamente radiografia e ecografia abdominal. Uma neoplasia na adrenal pode ser visível na radiografia abdominal. Contudo, ao contrário dos cães em que calcificações nas adrenais estão associadas a tumores, na espécie felina esta alteração

pode advir apenas com a idade. A ecografia abdominal é um meio de diagnóstico mais sensível para avaliação do tamanho e forma das adrenais. Quando uma das glândulas aparece hipertrofiada e a outra pequena ou mesmo invisível à ecografia, provavelmente o clínico estará perante um caso de HAC primário. Por outro lado, quando existe hipertrofia de ambas as adrenais, o diagnóstico será de HACHD (Graves, 2010; Niessen, Peterson, et al., 2012). Um estudo demonstrou ainda que gatos diabéticos sem HACF concomitante não apresentavam qualquer alteração no tamanho das adrenais (Kley et al., 2007). A utilização da TC e/ou RM, apesar de serem técnicas dispendiosas e que exigem anestesia geral, podem ser importantes para diferenciar HACHD de HAC primário. No entanto, o médico veterinário deve ter presente que, mesmo encontrando uma massa hipofisária, só se pode confirmar HACHD se o diagnóstico de HAC já estiver firmemente estabelecido (Graves, 2010).

4.3.4. Terapêutica

Contrariamente ao que ocorre nos canídeos o tratamento do HACF é difícil, frustrante e dispendioso, não tendo nenhum estudo utilizado uma amostra suficiente grande para se poderem extrair conclusões fidedignas sobre os tratamentos nesta espécie. Genericamente o tratamento pode ser médico, cirúrgico ou por radioterapia (Reusch, 2010b). Para o tratamento médico do HACF estão descritos diversos fármacos, entre eles o mitotano, o cetoconazol, a metirapona e o trilostano. Contudo, a utilização dos 3 primeiros parece pouco eficaz e/ou segura, sendo desaconselhada a sua utilização como primeira escolha (anexo 17).

Por sua vez, o trilostano (Vetoryl®), é o tratamento médico de eleição para o HACF. Ele inibe a enzima 3-β-hidroxiesteróide desidrogenase, diminuindo deste modo os níveis de glucocorticóides, mas também os níveis de mineralcorticoides, estando associado a melhorias moderadas dos sinais clínicos da síndrome de *Cushing* e a um melhor controlo da DM (Boag, Neiger, & Church, 2004; Neiger, Witt, Noble, & German, 2004; Skelly, Petrus, & Nicholls, 2003). A reavaliação clínica dos pacientes tratados com trilostano é imprescindível e deverá ser feita 3 a 4 horas após a sua administração. O clínico deverá procurar sintomas de hiper ou hipocortisolémia, proceder ao teste de estimulação com ACTH e à colheita de sangue para ionograma. Um gato bem controlado deverá ter concentrações entre 50 a 150 nmol/L, após o teste de estimulação com ACTH. Se existirem sinais de hipoadrenocorticism, com um teste de ACTH compatível e/ou hiponatrémia ou hipercaliémia, o trilostano deverá ser interrompido durante um mês e o clínico deverá instituir uma terapêutica com glucocorticóides e/ou mineralcorticoides (Peterson & Graves, 1988).

Por enquanto, a melhor opção terapêutica é a adrenalectomia. Esta deve ser bilateral em casos de HACHD e unilateral em situações HAC secundários a tumores da adrenal. Antes

da cirurgia parece ser sempre preferível o controlo médico da doença utilizando o trilostano ou metirapona (Daley, Zerbe, Schick, & Powers, 1993; Moore, Biller, & Olsen, 2000; Peterson, 2012). Por estarem sujeitos a níveis elevados de glucocorticóides durante longos períodos de tempo, a cirurgia nestes pacientes torna-se mais perigosa, já que existe um maior risco de infeções, fragilidade cutânea e muscular, atraso na cicatrização e deiscência dos pontos. Outras complicações que podem ocorrer no pós-operatório são fenómenos tromboembólicos e hipoadrenocorticismo. Assim, Peterson (2012) aconselha, em situações de adrenalectomia bilateral, uma suplementação terapêutica com glucocorticóides e mineralocorticóides até ao fim da vida do paciente. Por sua vez, numa adrenalectomia unilateral, a suplementação deverá fazer-se apenas durante os 2 primeiros meses do pós-operatório. Num estudo recente, utilizando 10 gatos com HACHD sujeitos a adrenalectomia bilateral, 7 sobreviveram para além das 5 semanas do pós-operatório. Entre o segundo e o quarto mês após a cirurgia, todos eles resolveram os sinais clínicos do HACF. Dos gatos que sobreviveram, 6 tinham diagnóstico de DM e 4 destes conseguiram atingir a remissão após a adrenalectomia bilateral (Duesberg, Nelson, Feldman, Vaden, & Scott-Moncrieff, 1995).

De acordo com as possibilidades económicas, tal como foi descrito anteriormente para o tratamento da acromegalia, os proprietários do doente em conjunto com o médico veterinário podem ainda optar pela hipofisectomia transfenoidal ou pela radioterapia, nomeadamente em situações de HACHD (Mayer et al., 2006; Meij et al., 2001).

III. COMPONENTE EXPERIMENTAL

1. Objetivos

Este trabalho teve como principal objetivo caracterizar clinicamente uma amostra de gatos diabéticos (n=29) da região da grande Lisboa entre janeiro de 2011 e julho de 2013. Particular atenção foi dada à tipologia da diabetes e aos potenciais fatores de insulino-resistência, nomeadamente o excesso de peso e a obesidade e doenças concomitantes capazes de induzir insulino-resistência (acromegalia, pancreatite felina, HAC, hipertiroidismo ou infeções bacterianas ou virais). A presença de insuficiência renal, cardíaca e presença de neoplasias foram também contextualizadas.

2. Material e métodos

O estudo tem uma vertente retrospectiva e prospetiva. Na primeira, recolheram-se e analisaram-se os dados de todos os gatos com diagnóstico de DM e que deixaram de procurar os serviços do hospital, que atingiram a remissão da diabetes ou que, por algum motivo, faleceram. Os dados extraídos foram, entre outros, a idade, o peso, o género, a raça, os sintomas e análises ao diagnóstico de DM, as doenças concomitantes e o historial terapêutico. Na vertente prospetiva do estudo procedeu-se à recolha de todos os dados anteriormente mencionados e à pesquisa de fatores de insulino-resistência dos animais: colheita de sangue para realizar o *snap* fPL[®] (para diagnóstico de pancreatite) e doseamento de IGF-1 (para diagnóstico de acromegalia). Parte destes animais compareceram à consulta por iniciativa dos proprietários e outros foram contactados telefonicamente para o fazerem.

Dos 29 gatos com DM que integraram o estudo, 26 realizaram pelo menos um dos dois exames auxiliares de diagnóstico de PF, doseamento da fPL ou ecografia abdominal. Este último meio de diagnóstico que permitiu categorizar a pancreatite em PC ou PA (anexo 25).

2.1. Animais

Os animais selecionados para a amostra deste estudo foram todos os gatos com diagnóstico de DM, de qualquer idade, género ou raça e que compareceram à consulta externa ou à consulta de referência de endocrinologia do HEFMV entre janeiro de 2011 e julho de 2013.

2.2. Critérios de exclusão

Estes critérios foram determinados de acordo com fatores que pudessem falsear os resultados obtidos. Para integrarem o estudo na sua vertente prospetiva os felídeos tinham por um lado de estar há mais de 4 semanas sujeitos a insulino-terapia e, por outro lado, o momento da colheita de sangue tinha de ser 2 a 24 horas após a administração de insulina.

Todos os outros animais foram excluídos do doseamento da IGF-1 e portanto da pesquisa de acromegalia. Não foram também colhidas amostras sanguíneas a felídeos em cetoacidose diabética para doseamento de fPL e IGF-1.

2.3. Anamnese e exame físico

No momento de diagnóstico de Diabetes *mellitus*, o clínico assistente recolheu os dados necessários para elaboração da anamnese e procedeu ao exame físico do paciente. Na ausência de menção, na ficha clínica, de um a dois sintomas clássicos de DMF (PU/PD, polifagia, perda de peso) foi considerado que esses mesmos sinais não estavam presentes. Para integrarem o estudo, os parâmetros analíticos mínimos exigidos para o diagnóstico de DM felina foram: hiperglicémia (glicémia >270 mg/dL), glicosúria ou frutossamina >400 µmol/L. Estes dados relativos à sintomatologia, exame de estado geral, análises sanguíneas e urinárias dos pacientes com DMF foram recolhidos e tratados.

2.4. Colheita de sangue

Com a anuência prévia dos proprietários colheram-se entre 2 a 5ml de sangue por venopunção da veia jugular, cefálica ou femoral para um tubo seco.

2.5. Processamento das amostras

Findos 30 minutos após a colheita de sangue, todas as amostras já identificadas foram centrifugadas a 700g durante 10 minutos. Posteriormente os soros resultantes deste processo foram colocados em *Eppendorfs* de 1,5mL e novamente identificados. Seguiu-se o congelamento imediato da totalidade ou de apenas parte da amostra de plasma a -24°C.

2.6. Análise da condição corporal

Os gatos diabéticos foram agrupados, consoante o seu peso vivo, em 5 grupos (Grupo I dos 0-1,9 kg; Grupo II dos 2-3,9 kg; Grupo III dos 4-5,9 kg; Grupo IV dos 6-7,9 kg; Grupo V ≥8 kg), quer antes do diagnóstico de DM (1 ano a 3 semanas antes), quer no momento do mesmo. Deste modo, pretendeu-se observar não só a prevalência de excesso de peso (Grupo IV) e obesidade (Grupo V) como, também, a prevalência de um peso adequado (Grupo II e III) e da emaciação/magreza (Grupo I), antes e no momento do diagnóstico da DMF.

2.7. Lipase pancreática específica felina (fPL)

A fPL é uma enzima específica produzida nas células acinares do pâncreas e por isso o seu doseamento é específico para a função pancreática. Por ser uma enzima muito estável, ela pode ser congelada em sangue total ou plasma durante anos antes de ser doseada

(Xenoulis & Steiner, 2012). Por este motivo, neste estudo, duas amostras que não podiam ser doseadas no momento da colheita foram congeladas e só depois analisadas.

Inicialmente o doseamento de fPLI estava apenas disponível por RIA, uma técnica que, como foi referido anteriormente, tem uma sensibilidade global de 67% e uma especificidade global de 91% (Forman et al., 2004). No entanto, nos dias de hoje, sem ser no contexto de investigação, só existe a possibilidade de dosear esta enzima através do *spec fPL*[®] um teste ELISA quantitativo comercial baseado em anticorpos monoclonais e antigénios recombinantes ou, por último, através do *snap fPL*[®] um teste colométrico de ELISA semi-quantitativo que indica se as concentrações sanguíneas de fPL estão normais, elevadas ou muito elevadas utilizando também anticorpos monoclonais (Dossin, 2011). O *spec fPL*[®], num estudo recente teve uma sensibilidade de 79% e uma especificidade de 80% (Forman et al., 2009).

No presente estudo o doseamento através do *spec fPL*[®] apenas foi realizado, retrospectivamente em dois pacientes. Nas restantes ocasiões realizaram-se os testes rápidos ou *snap fPL*[®] da IDEXX[®].

Cada dispositivo do *snap fPL*[®] contém 0,4 mL de solução de lavagem e 0,6 mL de solução substrato. Para a realização do mesmo teste foram sempre seguidas as instruções do fabricante. Os testes rápido foram armazenados no frio, a 4°C retirados e colocados a temperatura ambiente (15 – 25°C) no mínimo meia hora antes da sua utilização. As amostras de soro congeladas a -24°C foram descongeladas passivamente até atingirem, também, os 15 – 25°C e novamente centrifugadas e só depois utilizadas nos *Snap fPL*[®]. Na porção do estudo com caráter prospetivo apenas se utilizou soro total fresco ou descongelado para a realização deste mesmo exame.

Aplicou-se 3 gotas da amostra num novo tubo fornecidos com o teste. De seguida, foram adicionadas 4 gotas de conjugado de anti-galinha:HRPO/anti-fPL:HRPO nesse mesmo tubo. O tubo foi encerrado e o conteúdo homogeneizado invertendo 3 a 5 vezes. O dispositivo foi colocado numa superfície plana e todo o conteúdo do tubo anteriormente referido foi vertido para o poço da amostra. A amostra fluiu deste local até à janela ativadora, quando tal ocorreu o ativador foi empurrado para baixo até ficar encostado ao corpo do dispositivo (anexo 18). Os resultados foram lidos e interpretados 10 minutos após a ativação. Os resultados possíveis são: fPL aumentada compatível com pancreatite, quando os valores são $\geq 5,4$ $\mu\text{g/L}$ (cor da amostra é mais intensa que a do controlo); fPL ligeiramente aumentada, quando os valores de fPL são $> 3,5$ $\mu\text{g/L}$ e $< 5,4$ $\mu\text{g/L}$ (cor da amostra tem a mesma intensidade que o controlo); fPL normal, quando os valores são $\leq 3,5$ $\mu\text{g/L}$ (cor da amostra menos intensa que o controlo) (anexo 19). O teste é ainda considerado inválido se findos os 10 minutos não apresentar cor na janela do controlo (IDEXX, 2011a).

2.8. Análise das necessidades de insulina exógena

Um parâmetro utilizado para descrever e comparar as necessidades de insulina exógena (e, assim, a insulino-resistência) entre gatos diabéticos com e sem PF concomitante foi a dose de insulina, prescrita pelo médico veterinário, que estes estavam a fazer no momento da realização dos dois exames (ECOAG e fPL) e a dose máxima que realizaram durante toda a terapêutica até ao momento da elaboração deste trabalho (julho de 2013). Assim, consoante os resultados que obtiveram nos diferentes meios de diagnósticos, os gatos com DM foram divididos em 5 grupos diferentes: Grupo A (fPL não compatível com pancreatite), Grupo B (ECOAG não compatível com pancreatite) Grupo C (fPL compatível com pancreatite) Grupo D (ECOAG compatível com pancreatite) Grupo E (fPL e ECOAG compatíveis com pancreatite).

2.9. Doseamento da IGF-1 felina

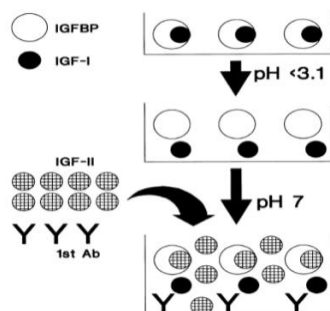
As amostras de plasma sanguíneo foram armazenadas a -24°C de modo a serem analisadas em conjunto, utilizando o mesmo *kit* de radioimunoensaio pois a IGF-1 é bastante estável, podendo conservar-se durante anos quando congelada (Tschuor et al., 2012). As amostras de soro total foram descongeladas até atingirem os $15 - 25^{\circ}\text{C}$ e novamente centrifugadas e só depois utilizadas para o doseamento da IGF-1.

O doseamento da IGF-1 foi feito num laboratório externo (DNAtech) através do *kit* de radioimunoensaio (RIA) da Mediagnost[®] para MH.

A IGF-1 é um pequeno polipéptido de cadeia única que circula na corrente sanguínea num complexo ternário constituído, também, pela IGFBP-3 e por uma subunidade lábil-ácida. São estas IGFBP-3 que constituem a principal limitação no doseamento da IGF-1 pois podem desencadear falsos-positivos (Tschuor et al., 2012). Estes falsos-positivos adquirirão uma importância ainda maior nos gatos diabéticos, pois parece que após a administração de insulina exógena a concentração sanguínea da IGFBP-3 aumenta e estas ficam num estado de elevada afinidade, podendo assim falsear os resultados do doseamento da IGF-1 (Lewitt et al., 2000; Niessen, Peterson, et al., 2012). Deste modo, neste estudo, a administração de insulina foi separada em pelo menos 2 horas da colheita de sangue para doseamento da IGF-1. Por outro lado, o *kit* para doseamento da IGF-1, forneceu uma solução ácida que foi diluída com a amostra com o intuito de dissociar a IGF-1 das IGFBP. As amostras diluídas foram depois pipetadas para tubos revestidos com estreptavidina. De seguida, foi adicionado e dissolvido nesse mesmo tubo um soro anti-IGF-1 contendo também um excesso de IGF-2 que neutraliza também a amostra ácida. Deste modo, os Ac anti-IGF-1 ligam-se à IGF-1 e a IGF-2 liga-se às IGFBP que assim ficam ocupadas, permitindo o doseamento da IGF-1 livre (figura 3). Assim, com este método as IGFBP não são removidas mas apenas neutralizadas evitando os resultados falseados anteriormente debatidos. Devido a uma pequeníssima reatividade cruzada entre os Ac anti-IGF-1 com a IGF-2 o

excesso de IGF-2 acaba por não perturbar a interação entre a IGF-1 com o respetivo Ac ou marcador (Mediagnost, 2009).

Figura 3: esquema sobre o princípio do bloqueio das IGFBP no doseamento da IGF-1 por RIA (Mediagnost, 2009).



2.10. Estatística

De modo a melhor tentar descrever os pacientes felídeos com DM que apareceram à consulta do HEFMV foi realizada a estatística descritiva (média, desvio padrão, moda, mediana, máximo e mínimo) das variáveis: género, raça, idade, peso, sobrevida média, remissão da DM, sintomas, resultado de análises, doenças concomitantes, dose de insulina (UI/kg e UI/gato) e IGF-1.

Para tentar aferir o impacto da PF no controlo da DMF foram levantados os dados relativos à dose de insulino-terapia, em UI/kg e em UI/gato, tanto no momento da execução do exame (fPL ou ecografia abdominal) como a dose máxima receitada pelo clínico para a estabilização de um determinado animal. De seguida, foi ainda utilizado o teste de *Mann Whitney-U* para avaliar a significância entre os valores medianos de insulina (UI/kg e UI/gato) utilizados por pacientes diabéticos com e sem pancreatite. Apenas foram considerados significativos valores de $p < 0,05$.

3. Resultados

Entre janeiro de 2011 e junho de 2013, compareceram à consulta de medicina interna ou à consulta de referência de endocrinologia do HEFMV 29 felídeos com diagnóstico de DM (anexo 20). Destes animais, 19 integraram o estudo apenas na vertente retrospectiva e 10 integraram-no nas duas vertentes: retrospectiva e prospetiva.

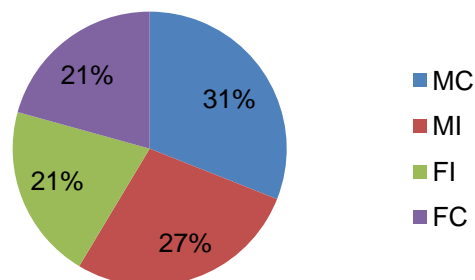
3.1. Estatística descritiva

3.1.1. Género, raça e idade

Do total de pacientes com DMF, 17 (FR=59%) eram machos e 12 (FR=41%) eram fêmeas. Do género feminino 6 (FR=50%) eram inteiras e outras 6 (FR=50%) castradas. Por sua vez, do género masculino, 9 (FR=52,9%) eram castrados e os restantes 8 (FR=47,1%) inteiros

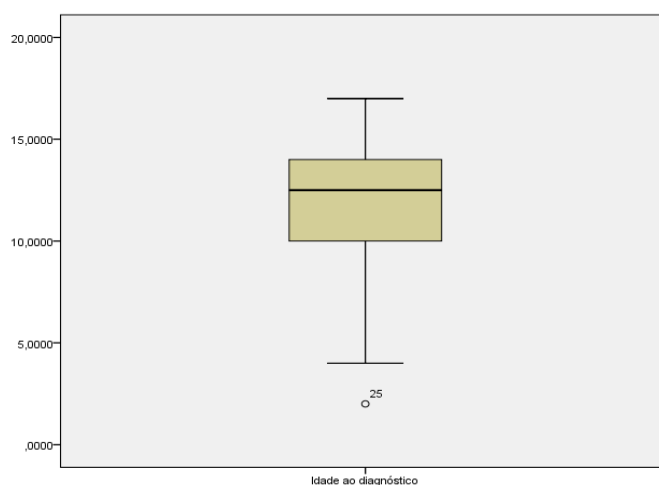
(gráfico 2). Atendendo à prevalência da doença nas diferentes raças, 23 eram domésticos de pelo curto, 3 siameses, 1 persa e 1 bosque da noruega.

Gráfico 2: frequências relativas de gatos machos castrados (MC), machos inteiros (MI), fêmeas inteiras (FI) e fêmeas castradas (FC) presentes à consulta do Hospital escolar da FMV com diagnóstico de DM.



O diagnóstico de DM ocorreu em idades compreendidas entre os 2 e os 17 anos, com uma média de idades de $11,8 \pm 3,69$ anos, moda de 14 anos e mediana de 12,5 anos (n=26) (Gráfico 3 e anexo 20).

Gráfico 3: diagrama de extremos e quartis da variável idade ao diagnóstico de DM (n=26).



3.1.2. Remissão e sobrevida média

Dos 29 felídeos diagnosticados e tratados no hospital escolar em 5 (FR=17,2%) foi possível atingir a remissão clínica da doença. Por sua vez, desde o momento do diagnóstico de DM até à morte natural ou eutanásia, a sobrevida dos pacientes variou entre 1 dia e 24 meses.

3.1.3. Sinais clínicos aquando do diagnóstico de diabetes

Dos 29 felídeos diabéticos que fazem parte do estudo, apenas 23 foram diagnosticados no HEFMV, os restantes 6 foram diagnosticados com esta endocrinopatia noutros centros médico veterinários (anexo 21).

No momento do diagnóstico, os dados referentes à anamnese e ao exame físico dos pacientes testemunham que a maioria (19 em 23, FR=82,6%) surgiu com PU/PD e apenas um pequeno número (2 em 23, FR=8,7%) com anúria/oligúria. Do mesmo modo, um elevado número de gatos (16 em 23, FR=69,6%) apresentava entre os estímulos iatrogênicos uma acentuada perda de peso, 6/23 gatos (FR=26,1%) estavam com polifagia e 8/23 (FR=34,8%) anoréxicos. Por último, o vômito foi um dos estímulos iatrogênicos em 8 de 23 gatos (FR=34,8%) na ocasião de diagnóstico.

3.1.4. Exame de estado geral aquando do diagnóstico de diabetes

A desidratação foi o sinal mais vezes registado pelo médico veterinário assistente no exame físico (FR=57,9%, n=19). Outras alterações no exame físico dos gatos com DMF foram inconstantes, sendo as mais frequentes a hipotermia (FR=21,1%, n=19), a renomegália, o abdómen distendido, o murmúrio vesicular aumentado e a palidez das mucosas (todas com uma FR=10,5%, n=19) (anexo 21).

Os dados existentes revelam ainda que dos 29 doentes apenas 2 (FR=6,9%) vieram a desenvolver cataratas.

3.1.5. Análises hematológicas aquando do diagnóstico de diabetes

Todos os resultados obtidos nos diferentes exames, ao diagnóstico de DM, estão dispostos no anexo 22 e no anexo 23 com as respetivas frequências absolutas e relativas.

Ao diagnóstico de DM, o hemograma revelou linfopenia em 6 gatos (FR=33,30%), neutrofilia em 3 gatos (FR=16,67%) e policitemia num gato (FR=5,56%) (n=18).

Nas bioquímicas sanguíneas (BQ), a alteração mais frequente foi a hiperglicémia, encontrada em todos os 22 pacientes diagnosticados no HEFMV. Os valores de glucose sanguínea variaram entre 282 e >700 mg/dL com uma média de 469±106 mg/dL. As BQ sanguíneas revelaram ainda, concentrações elevadas de ureia (9 em 22, FR=40,9%), de proteínas totais (7 em 22, FR=31,8%), de creatinina (4 em 22, FR=18,2%) e de ALT (4 em 22, FR=18,2%). Por último, no momento do diagnóstico desta endocrinopatia, um dos pacientes tinha uma concentração de frutamina de 511 µmol/L, compatível com DMF (valor de referência do laboratório é <360 µmol/L).

A hipocalcémia e a hipoclorémia tiveram uma prevalência de 100% nos gatos em cetoacidose diabética testados, no momento do diagnóstico. No que se refere ao ionograma, 7/13 pacientes (FR=53,8%) apresentavam concentrações sanguíneas fisiológicas de potássio (4 deles em cetoacidose diabética), 5/13 pacientes (FR=38,5%) apresentavam hipocaliémia (4 deles em cetoacidose diabética) e 1/13 paciente hipercaliémia (FR=7,7%).

3.1.6. Análise urinária aquando do diagnóstico de diabetes

No momento do diagnóstico a urianálise, sempre que foi requerida, indicou glicosúria tendo, ainda, indicado proteinúria em 45,5% dos casos e cetonúria em 40,9% (n=22). Dos 10 animais que realizaram urina tipo II, 7 apresentavam uma leucocitúria ligeira e apenas uma urina tipo II acusou bacteriúria (anexo 22 e 23).

3.2. Causas de insulino-resistência concomitantes à diabetes

3.2.1. Fármacos

Através da análise detalhada das fichas clínicas dos 29 felídeos diabéticos podemos concluir que alguns tinham história de terapêuticas com fármacos diabetogénicos. Antes do diagnóstico de DMF, 4 animais (FR=13,8%) foram sujeitos a terapêuticas frequentes com glucocorticóides e 2 (FR=6,9%) tomavam regularmente a pílula contraceptiva (acetato de megestrol).

3.2.2. Doenças concomitantes

No presente estudo, que englobou 29 gatos diabéticos, apenas 3 (FR=10,3%) não possuíam exames compatíveis com doenças concomitantes capazes de induzir insulino-resistência (anexo 25). Dos 29 felídeos diabéticos que contactaram os serviços do hospital escolar nenhum foi testado para HACF e 7 foram testados para hipertiroidismo (HT), sendo que 1 foi positivo (FR=3,4%). A gengivo-estomatite foi a enfermidade concomitante à DMF mais vezes registada nos gatos diabéticos presentes à consulta do hospital escolar, atingindo 15/29 (FR=51,7%) destes pacientes tendo em 2 (FR=6,9%) deles sido isolado calicivírus. Do mesmo modo, a insuficiência renal foi outra doença concomitante à DMF bastante prevalente neste estudo, tendo sido detetada num total de 7/29 animais (FR=24,1%). No presente estudo somente 2 felídeos (FR=6,9%) desenvolveram ITU após o diagnóstico de DM. Um dos pacientes foi diagnosticado com ITU num outro centro médico veterinário, tendo outro sido diagnosticado no HEFMV devido à presença de bactérias e leucócitos no exame de sedimento urinário.

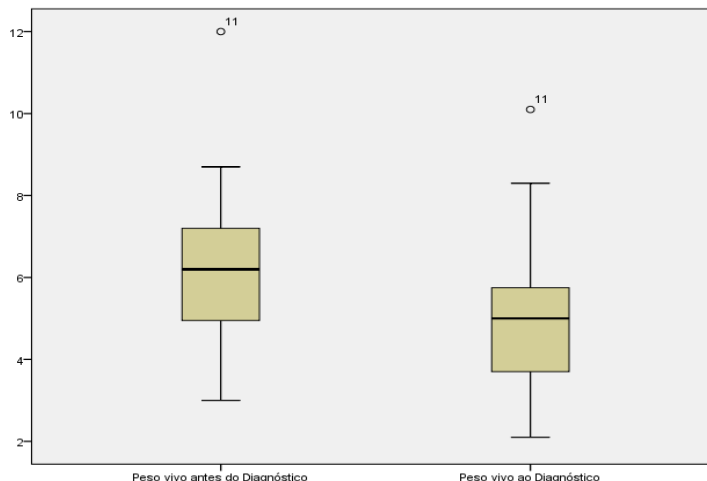
3.2.3. Obesidade

Entre 3 semanas a 1 ano antes do diagnóstico de DMF, os dados informáticos existentes relativos ao peso vivo de 11 pacientes demonstram que nenhum deles pesava <2kg, 2 gatos (FR=18,2%) apresentavam-se com um peso entre 2 e 3,9kg, 3 gatos (FR=27,3%) com um peso entre os 4 e os 5,9kg, 4 felídeos (FR=36,4%) entre os 6 e os 7,9kg e 2 com um peso ≥8kg (FR=18,2%). Ou seja, o excesso de peso e a obesidade estavam presentes antes do diagnóstico de DM em 54,6% dos gatos.

Mesmo ao diagnóstico, em que 16/23 gatos (FR=69,6%) se apresentavam com uma acentuada perda de peso, o peso vivo dos gatos com DM estava bastante acima da média.

Nesse momento, 25,1% (n=16) dos gatos com diagnóstico de DM apresentava um peso vivo ≥ 6 kg (gráfico 4 e anexo 24).

Gráfico 4: diagrama de extremos e quartis comparando os pesos registados em gatos antes e no momento do diagnóstico de DM no HEFMV (n=11).



3.2.4. Acromegalia

Dos 10 gatos com DM analisados, um gato (FR=10%) apresentava concentrações plasmáticas de IGF-1 compatíveis com acromegalia (IGF-1 >1200 ng/mL) (anexo 29). Este paciente apresentava-se ainda, no momento da execução desta trabalho, a realizar uma dose de insulina de 6 UI/gato ou 0,69 UI/kg.

Como era previsível, no grupo constituído por 4 gatos saudáveis nenhum apresentou valores compatíveis com acromegalia. Os pacientes diabéticos, em média, apresentaram concentrações sanguíneas de IGF-1 mais elevadas ($558,4 \pm 301,5$ ng/mL) que os felídeos saudáveis ($373 \pm 196,6$ ng/mL).

3.2.5. Pancreatite

Neste estudo (retrospectiva e prospectivamente), 17 gatos diabéticos foram testados para lipase pancreática específica, num total de 2 *spec fPL*[®] e 17 *snap fPL*[®]. Em 8/19 ocasiões (FR=42,1%) os resultados foram compatíveis com pancreatite. Em dois gatos o doseamento de fPL foi realizado duas vezes: num dos animais o resultado obtido foi igual em ambos os doseamentos (“não compatível com pancreatite”) e no outro animal os resultados foram díspares entre si.

Por sua vez, foram realizadas ecografias abdominais a 23 gatos com diabetes *mellitus* das quais 11 (FR=47,8%) apresentavam sinais ecográficos compatíveis com pancreatite. Destes 11 doentes, 7 (FR=64%) apresentavam sinais de PC, 2 (FR=18%) apresentavam sinais de PA, e outros 2 gatos diabéticos (FR=18%) manifestavam sinais mistos de PA e PC.

Apenas 13 felídeos com DM puderam realizar tanto a ecografia abdominal como o doseamento de fPL (*snap fPL*[®] ou *spec fPL*[®]). Os resultados demonstram que 5/13 doentes

com DM apresentaram ambos os exames compatíveis com pancreatite (FR=38,5%), 4/13 doentes apresentavam ambos os exames não compatíveis com pancreatite (FR=30,8%), e noutros 4/13 pacientes os resultados do doseamento da fPL e da ecografia abdominal foram discordantes entre si (FR=30,8%). Num destes 13 pacientes, foi considerado que a ecografia e a fPL ditaram o mesmo resultado, embora tivesse realizado dois doseamentos de fPL com resultados distintos. Esta decisão foi tomada pois quando ambos os exames apresentaram resultados compatíveis os dois foram realizados com 15 dias de intervalo entre si. Por sua vez, no doseamento de fPL com um resultado incompatível com o da ecografia existiu um intervalo de 13 meses entre ambos os exames.

Por último, foi possível observar que para um total de 23 gatos diabéticos a quem foi realizada a ecografia abdominal, 18 (FR=78%) apresentavam um aumento difuso da ecogenicidade pancreática característico de DMF.

3.2.5.1 Dose de insulina utilizada no momento dos exames (ECO e fPL)

Para facilitar a avaliação dos indicadores de pancreatite (fPL e ecografia pancreática), dividiram-se os animais nos grupos a seguir descritos. Para os gatos diabéticos do Grupo E (com os dois exames compatíveis com pancreatite) a dose média de insulina no momento do exame foi de 0,57 UI/kg BID (variando de 0,3 a 1,3 UI/kg). Nesse mesmo momento, os doentes do Grupo D (ecografia abdominal compatível com pancreatite) realizavam uma dose média de insulina de 0,46 UI/kg BID (variando de 0,23 a 1,3 UI/kg) e os animais do Grupo C (com fPL compatível com pancreatite) de 0,45 UI/kg BID (variando de 0,17 a 1,25 UI/kg). Os pacientes diabéticos do grupo A (com níveis séricos normais de fPL) estavam a realizar em média doses de 0,37 UI/kg BID (variando de 0,125 a 0,7 UI/kg) e os do grupo B (sem alterações pancreáticas à ecografia) doses médias de 0,25 UI/kg BID (variando de 0,09 a 0,44 UI/kg) (anexo 26 e 27).

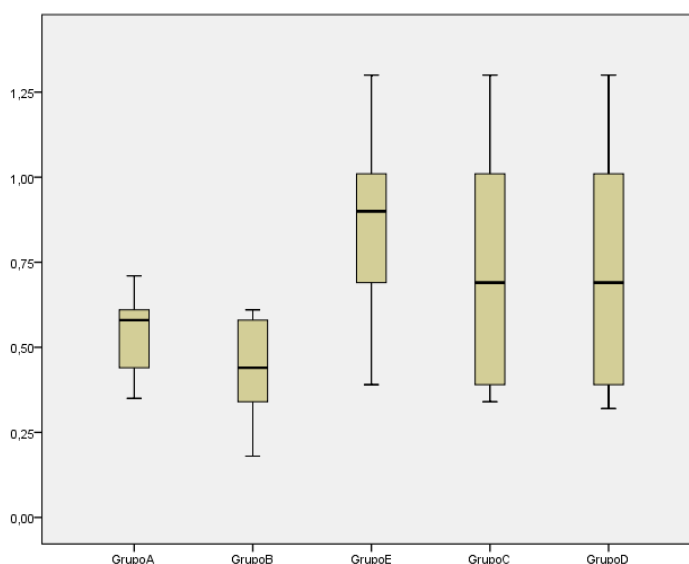
3.2.5.2. Dose máxima de insulina

A dose mais alta de insulino-terapia realizada pelos gatos diabéticos no HEF MV foi outro parâmetro utilizado para descrever e comparar as necessidades de insulina exógena (e, assim, a insulino-resistência) entre pacientes com e sem pancreatite concomitante. Deste modo, os pacientes com ecografia abdominal e níveis séricos de fPL compatíveis com pancreatite (Grupo E) em média realizaram uma dose máxima de insulina de 0,86 UI/kg BID (variando de 0,39 a 1,3 UI/kg). Os gatos diabéticos com a fPL aumentada (Grupo C) realizaram em média uma dose máxima de 0,68 UI/kg BID (variando de 0,33 a 1,3 UI/kg) e os que tinham uma ecografia compatível com pancreatite (Grupo D) uma dose máxima de 0,61 UI/kg BID (variando de 0,2 a 1,3 UI/kg). Os gatos diabéticos com fPL e ecografia abdominal normais realizaram uma dose máxima média de 0,48 UI/kg BID (variando de 0,29 a 0,61 UI/kg). Por último, os pacientes que tinham valores normais de fPL (Grupo A) realizaram uma dose média máxima de 0,43 UI/kg BID (variando de 0,2 a 0,71 UI/kg) e os

que não mostravam sinais de pancreatite à ecografia abdominal (Grupo B) uma dose máxima de 0,37 UI/kg BID (variando de 0,09 a 0,61 UI/kg) (gráfico 5, anexo 26 e 28).

Utilizando o teste de *Mann Whitney-U* foi possível verificar que as diferenças mencionada entre as medianas das doses máximas do Grupo E e dos grupos A e B (tanto em UI/kg como em UI/gato) são significativas.

Gráfico 5: diagrama de extremos e quartis comparando as doses máximas de insulina (UI/kg).



Legenda: Grupo A (fPL não compatível com pancreatite), Grupo B (ECO A não compatível com pancreatite) Grupo C (fPL compatível com pancreatite) Grupo D (ECO A compatível com pancreatite) e Grupo E (fPL e ECO A compatíveis com pancreatite).

4. Discussão dos resultados

Os sinais clínicos de DM identificados e contabilizados neste estudo podem estar a ser subvalorizados, pois necessitaram de ser simultaneamente reconhecidos pelos proprietários e, ainda, registados no programa informático do HEFMV. Assim, é possível que alguns sintomas de DM tenham passado despercebidos aos proprietários dos gatos presentes à consulta ou que, por alguma razão, alguns sintomas, alterações no exame de estado geral ou nas análises não tenham sido anotados na ficha clínica do felídeo pelo médico veterinário assistente.

4.1. Sinais clínicos aquando do diagnóstico de diabetes

A PU/PD são, a par da polifagia e perda de peso, os quatro sintomas clássicos da DM nas diferentes espécies. A hiperglicémia, que caracteriza esta doença, ao ultrapassar o limiar de reabsorção renal (> 270 mg/dL) dá lugar à glicosúria, que origina uma diurese osmótica (poliúria) e a consequente polidipsia compensatória (Reusch et al., 2010). Assim, neste trabalho, a grande maioria dos gatos (19 em 23, FR=82,6%) tinha história de PU/PD no

momento do diagnóstico desta endocrinopatia. Prevalência esta muito próxima daquela descrita por Rand (2012), 80%. No entanto, 2/23 gatos (FR=8,7%) apresentaram-se com anúria/oligúria. Esta anúria/oligúria pode ser justificada pela desidratação em ambos os pacientes (num secundário a IR e, no outro, secundário a cetoacidose diabética).

Na DMF, a deficiência relativa ou absoluta de insulina faz com que os tecidos periféricos do animal diabético não consigam utilizar a glucose havendo, conseqüentemente, perda de peso. No presente estudo, a perda de peso foi outro sinal frequentemente encontrado nos gatos diabéticos (16 em 23, FR=69,6%). Por sua vez, a fome e a conseqüente polifagia ocorrem porque a glucose, devido à deficiência de insulina, não consegue penetrar nas células do “centro da saciedade” (situado na região ventromedial do hipotálamo) que assim deixa de inibir o “centro da fome” (situado na região lateral do hipotálamo) (Nelson, 2010). Neste estudo, por sua vez, a polifagia esteve presente em apenas 6/23 animais (FR=26,1%). De 23 animais, 8 (FR=34,8%) apresentaram-se à consulta com anorexia, 7 deles em CAD concomitante. O vômito foi o estímulo iatrotópico em 8/23 pacientes (FR=34,8%), 5 deles estavam em cetoacidose e 1 com pancreatite concomitante, complicações que poderiam justificar este quadro sintomatológico. Deve, ainda, ser referido que no presente estudo apenas 5/23 animais (FR=21,7%) apresentava os 4 sintomas clássicos de DM aquando do seu diagnóstico.

4.2. Exame de estado geral aquando do diagnóstico de diabetes

O exame de estado geral dos pacientes diabéticos é, regra geral, pouco específico. Podem ser detetados frequentemente hepatomegália, desidratação, depressão ou sinais compatíveis com neuropatia periférica (incapacidade de saltar, posição plantígrada, deficits proprioceptivos) (Rand, 2012; Reusch et al., 2010; Reusch, 2010a). No presente estudo, a desidratação foi a situação mais vezes registada pelo médico veterinário assistente no exame físico (11 em 19, FR=57,9%). Destes animais desidratados, 6 estavam em CAD. As outras alterações no exame físico dos gatos com DMF foram inconstantes, sendo as mais frequentes a hipotermia (4 em 19, FR=21,1%), a renomegália, o abdómen distendido, o murmúrio vesicular aumentado e a palidez das mucosas (2 em 19, FR=10,5%).

Outro sinal importante, no exame de estado geral, mas após o diagnóstico de DM, foi a opacidade do cristalino em dois pacientes. Anteriormente pensava-se que as cataratas eram incomuns nos felídeos domésticos com DM; contudo, hoje sabe-se que elas ocorrem mas como pequenas opacidades, ao contrário do que ocorre no Homem ou no cão que sofrem da mesma doença (Williams & Heath, 2006).

A análise das alterações no exame de estado geral deste trabalho deve ser perspectivada, já que o exame físico foi elaborado e registado por diferentes clínicos.

4.3. Alterações laboratoriais aquando do diagnóstico de diabetes

As alterações analíticas imprescindíveis para o diagnóstico de DM são unanimemente a hiperglicémia (> 270 mg/dL), a glicosúria e o aumento da concentração de frutossamina sérica (Nelson, 2008; Rand, 2012; Reusch et al., 2010). Assim, neste estudo, 21 gatos foram diagnosticados com DM por se apresentarem com hiperglicémia concomitante a glicosúria. Um animal, por ser agressivo e, de modo a evitar falsos positivos por hiperglicémia de *stress*, foi diagnosticado com DMF por se apresentar com glicosúria (sem cetonúria) e concentrações séricas de frutossamina elevadas (> 400 µmol/L).

Neste estudo, não se procurou caracterizar o tipo de diabetes presente em cada um dos animais (DMT1 ou DMT2) devido à falta de dados retrospectivos e, ainda, devido à dificuldade de o fazer clinicamente (Nelson et al., 1999).

4.3.1. Hemograma

Nos gatos com DM, o hemograma e as BQ sanguíneas por norma apresentam-se sem alterações ou com alterações inespecíficas. Contudo, devem ser sempre requeridos pois são imprescindíveis tanto no diagnóstico de outras doenças concomitantes como na avaliação e diagnóstico da DM complicada (Reusch et al., 2010). Assim, as informações relativas ao hemograma, de 18 gatos indicam que a linfopenia (FR=33,3%) e a neutrofilia (FR=16,7%) foram as alterações mais prevalentes. Alterações estas, que fazem parte do leucograma de *stress* comuns ao diagnóstico de DM. Foi ainda detetado num gato diabético com gengivo-estomatite concomitante sinais de toxicidade dos neutrófilos (*basket cells*) alteração descrita sobretudo em cães com DM e infeções secundárias ou pancreatite concomitante (Nelson, 2010).

4.3.2. Outras bioquímicas sanguíneas

As BQ sanguíneas hepáticas dos gatos diabéticos revelaram, um aumento considerável da ALT em 4/22 doentes (FR=18,2%) e da FAS em 2/22 doentes (FR=9,1%). O aumento destas enzimas hepáticas pode ser explicado em 5 doentes pela hipoperfusão hepática comum nos gatos com CAD enquanto, no outro paciente, pela hipotética hipercolesterolemia ou lipidose hepática (Boag, 2012).

As BQ sanguíneas revelaram, ainda, concentrações séricas elevadas de ureia em 9/22 gatos (FR=40,9%). Destes 9 animais, 4 apresentavam também concentrações elevadas de creatinina (FR=18,2%, n=22). Esta azotémia, em alguns gatos, pode ter tido uma origem pré-renal (por exemplo por hipoperfusão na CAD), e noutro caso, origem renal, já que um dos doentes tinha IRC.

Como narra a diferente bibliografia, ao diagnóstico de DM, o potássio pode estar acima, abaixo ou dentro dos valores de referência. Neste estudo, 53,8% dos gatos tinham o potássio dentro dos valores considerados fisiológicos, 7,7% tinham o potássio aumentado e

38,5% tinham-no diminuído. A grande maioria dos gatos com hipocaliémia encontrava-se num estado de CAD (FR=80%). A grande prevalência desta alteração eletrolítica na população diabética, nomeadamente em gatos CAD, pode ser explicada pela perda de potássio pelo trato urinário (PU), pelo trato digestivo (vômito) ou ainda pela inapetência/anorexia, devido à diminuição do aporte deste mesmo elemento (Boag, 2012). No ionograma, o fósforo inorgânico está, também, muitas vezes diminuído, devido ao catabolismo muscular e, mais tarde, devido à hemodiluição após a fluido-terapia e à passagem de parte do ião fosfato para dentro das células (Nelson, 2008).

4.3.3. Urianálise

No momento do diagnóstico de DMF, a urianálise indicou, sempre que pesquisado, glicosúria. Nos gatos com DM é frequente a ocorrência concomitante de ITU, que contribui para a insulino-resistência. Rand (2012) refere que o sedimento deve ser sempre analisado, para procurar evidências de infecção. No entanto, das 22 amostras de urina analisadas apenas em 10 foi feito o exame de sedimento (urina tipo II) e destas 7 apresentavam leucocitúria ligeira (no máximo até 3 leucócitos por campo) e 1 bacteriúria simultaneamente. No caso de a urina tipo II evidenciar a presença de bactérias, é recomendado a realização de uma urocultura que na situação em questão não foi realizada. No presente estudo, 10/22 gatos (FR=45,5%) tinham uma proteinúria ligeira a moderada (indícios a 300 mg/dL), frequência relativa muito semelhante à referida por Reusch (2011) como comum nos felídeos com DM.

4.3.4. Diabetes complicada por cetoacidose diabética

Genericamente, a CAD resulta de um aumento das concentrações sanguíneas de glucagina e de uma diminuição da insulinémia, que promovem um aumento dos ácidos gordos livres e produção de corpos cetónicos (ácido acetoacético, acetona e β -hidroxibutirato) (Boag, 2012). Na ocasião do diagnóstico de DM 9/22 gatos (FR=40,9%) estavam em cetoacidose diabética com cetonúria valores muito semelhantes aos referidos por Crenshaw & Peterson (1996). Destes 9 pacientes em CAD, 7 estavam com anorexia, 6 estavam desidratados e 1 com icterícia. A CAD é uma complicação da DM que surge, quase sempre, antes de se iniciar a insulino-terapia (Nelson, 2008). Com efeito, durante a execução deste estudo, nenhum gato diabético a realizar a terapêutica adequada dirigida à DMF desenvolveu CAD.

A grande prevalência da cetoacidose diabética, registada no presente estudo, sugere que os sintomas iniciais da DMF não complicada são de difícil perceção e interpretação pelos proprietários, que acabam por procurar assistência médica apenas quando a doença evolui e surgem sintomas como a prostração, a anorexia ou o vômito concomitante. Por outro lado, o facto de um proprietário ter diversos gatos em casa ou o facto de os gatos, ao contrário dos cães, urinarem no *litter* sem necessidade de serem levados à rua, constituem situações

que podem contribuir para a dificuldade de percepção, pelos donos, de sintomas como a PU e a PD.

4.4. Remissão da diabetes

A remissão é, como vimos anteriormente, um estadió subclínico da DM caracterizado por uma melhoria do funcionamento das células- β dos ilhéus de *Langerhans* e consequente manutenção de uma normoglicémia pelo felídeo, dispensando a administração de insulina exógena. Até à data da elaboração deste trabalho, dos 29 felídeos diagnosticados e/ou tratados no HEFMV, apenas em 5 (FR=17,2%) foi possível atingir a remissão clínica da doença. Estes dados estão bastante abaixo dos referidos na literatura (30% a 84%) (Nelson et al., 1999; Rand, 2012). Esta discrepância, entre os dados constantes na bibliografia e os obtidos neste estudo retrospectivo, pode dever-se a dois fatores capitais. O primeiro fator é uma procura tardia dos serviços médico-veterinários, o que permite que as concentrações de glucose sanguínea permaneçam elevadas durante longos períodos de tempo. Contrariamente ao que ocorre nas hiperglicémias transitórias, as hiperglicémias sustentadas no tempo dão origem à glucotoxicidade, fenómeno que se caracteriza por uma diminuição da produção de insulina pelas células- β (Unger & Grundy, 1985). A glucotoxicidade é dose-dependente e tempo-dependente, ou seja, quanto mais elevada for a hiperglicémia e maior o período em que permanece elevada menores serão as probabilidades de uma recuperação da funcionalidade das células- β e, assim, da normoinsulinémia (Link et al., 2013). O segundo fator capital, relaciona-se com a impossibilidade de se atingir este estadió subclínico da DM sem conseguir eliminar outros agentes de insulino-resistência, nomeadamente a obesidade e as doenças concomitantes (Rand & Marshall, 2004). No entanto, como é descrito por Rand (2012) a CAD não parece interferir com a remissão da DMF, pois das 5 remissões atingidas neste estudo, 3 (FR=60%) apresentaram-se nesta situação à consulta. Infelizmente, o período de tempo que decorreu desde o diagnóstico até à remissão da DMF só é conhecido para dois animais (84 e 124 dias). Por último, neste estudo, 60% das remissões foram conseguidos com o análogo de insulina, a glargina, e 40% com a insulina lente, não existindo qualquer diferença estatística entre ambas no que se refere à remissão da DM (n=5).

4.5. Sobrevida média

No presente estudo, desde o momento do diagnóstico de DM até à morte natural ou eutanásia, a sobrevida dos pacientes variou entre 1 dia e os 708 dias (1 ano e 11 meses). A média de sobrevida, após o diagnóstico de DM, foi de 169 ± 265 dias (5 ± 9 meses). Já o período de tempo que decorreu desde o diagnóstico de DM, até à última consulta (sem atingir a remissão) foi em média de 168 ± 220 dias ($6 \pm 7,3$ meses), variando entre os 5 e os 694 dias. Estes dados ficam bastante aquém dos encontrados num estudo utilizando 104

gatos diabéticos, dos quais 53 acabaram por morrer. Este trabalho encontrou um tempo médio de vida de 25 meses (± 4 meses) para os animais com DMF que acabaram por falecer e de 24 meses (± 16 meses) para os animais ainda vivos no final do estudo (Goossens et al., 1998). Nelson (2008) refere que, nos primeiros 6 meses após o diagnóstico de DM, é quando se verificam uma maior taxa de mortalidade devido à incapacidade de controlar doenças como a CAD, a PF ou IR. Por outro lado, ao ser uma doença de gato adulto a geriátrico é natural que concomitantemente à DMF surjam outras doenças como a IR, a insuficiência cardíaca (IC), a PF ou neoplasias entre outros. Deste modo, o prognóstico depende sempre da capacidade de controlar corretamente a glicémia do paciente (limitando a glucotoxicidade) e das doenças subjacentes à DMF (Rand, 2012). Rand & Marshall (2004) afirmam ainda que o entusiasmo, a dedicação e a complacência dos proprietários são imprescindíveis para uma maior probabilidade de sobrevivência e melhor qualidade de vida do gato diabético.

4.6. Prevalência de fatores de insulino-resistência ao diagnóstico de DM

4.6.1. Peso antes e ao diagnóstico de diabetes

Como foi referido na revisão bibliográfica, a obesidade é um fator ambiental/genético preponderante no desenvolvimento da DM nos felídeos domésticos. Relativamente a gatos com um peso adequado, os gatos obesos tem uma sensibilidade à insulina reduzida em mais de 50% (Hoenig, Thomaseth, Brandao, Waldron, & Ferguson, 2006). A obesidade não é, por norma, a causa primária do surgimento da DMF. Nos gatos obesos, a insulino-resistência caracteriza-se por ser ligeira e reversível com pequenas doses de insulina exógena e controlo do peso (Scott-Moncrieff, 2010).

A informação retrospectiva constante no sistema informático do HEFMV não tem, por norma, dados relativos à condição corporal. Por este motivo, e como todos os gatos diabéticos se encontravam em idade adulta ou geriátrica (dos 2 os 17 anos) e porque, praticamente todos (23 em 29, FR=79,3%), eram da raça doméstico de pelo curto foi possível agrupá-los consoante o seu peso vivo em 5 grupos: (Grupo I dos 0-1,9 kg; Grupo II dos 2-3,9 kg; Grupo III dos 4-5,9 kg; Grupo IV dos 6-7,9 kg e, por último, o Grupo V com ≥ 8 kg), tanto antes, como depois do diagnóstico de DM. Deste modo, e apesar de não ser o modelo ideal, pretendeu-se observar não só a prevalência de excesso de peso (Grupo IV) e obesidade (Grupo V), como também de emaciação/magreza (Grupo I), na nossa amostra de gatos diabéticos antes e no momento do diagnóstico desta endocrinopatia.

No presente estudo, o excesso de peso e a obesidade tiveram uma prevalência no gato com DM, respetivamente, de 36,4% e 18,2% (n=11) antes do diagnóstico, e de 18,8% e 6,3% no momento do diagnóstico (n=16). Estas discrepâncias entre os valores antes e ao diagnóstico da DMF devem-se, provavelmente, à perda de peso, muitas vezes acentuada, que se registou em 69,6% dos doentes (n=23) e que advém da insulino-resistência. Este estudo

realizado no HEFMV evidenciou, ainda, para a magreza e peso ideal uma frequência relativa, respetivamente, de 0% e de 45,5% antes do diagnóstico (n=11) e de 6,3% e 68,8% na ocasião do diagnóstico de DMF (n=16). Os resultados obtidos no presente estudo, antes do diagnóstico de DM, são muito semelhantes aos obtidos num estudo em que, no momento do diagnóstico, 50-60% dos gatos diabéticos tinham excesso de peso ou obesidade, 30-40% tinham um peso adequado e 5-10% um peso inferior ao desejado (Reusch, 2010a). A maior similaridade entre os pesos antes do diagnóstico de DMF no HEFMV e os dados do estudo anteriormente referido pode, em parte, estar relacionado com uma procura mais tardia dos serviços veterinários no nosso país.

4.6.2. Género

Rand (2012) defende que cerca de 66,7% dos casos de DMF, ocorrem em machos. Tal deve-se, ao facto de os machos terem uma maior tendência para a obesidade, nomeadamente após a orquiectomia, e terem uma menor sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina (Appleton et al., 2001). O presente estudo retrospectivo constatou que 58,6% dos doentes atendidos no HEFMV com DMF eram machos (n=29). Estes valores são muito próximos dos esperados, pelo que a pequena discrepância pode dever-se ao tamanho da amostra ou, ainda, ao facto de serem comuns outros fatores desencadeadores de insulino-resistência nesta amostra. Tal como está descrito nos resultados, neste estudo, a maioria dos machos eram, também, castrados (FR=52,9%).

4.6.3. Raça

Atualmente ainda não existe um consenso sobre a existência ou não de fatores genéticos associados à raça que predisponham ao desenvolvimento da diabetes nos felídeos. Existem diferentes estudos que parecem evidenciar a possibilidade de uma componente genética na DMF associada à raça birmanesa (ou sagrada da Birmânia), (Lederer et al., 2009; Rand et al., 1997). Recentemente, um estudo demonstrou mesmo que esta raça tem um *clearance* mais lento dos triglicéridos, o que poderá contribuir para a DM devido à lipotoxicidade (Kluger et al., 2009) fenómeno que, no entanto parece não ocorrer nos gatos (Zini, Osto, et al., 2009). Por outro lado, mesmo uma prevalência superior da DM na raça birmanesa não é consensual, existindo dados de outros estudos que, de facto, não detetaram nenhuma predisposição rácica para o desenvolvimento da DMF (Panciera et al., 1990; Prah et al., 2007). Assim, no presente estudo, nenhum dos animais diagnosticados com DMF era da raça birmanesa, o que pode ser justificado pela pouca popularidade da mesma no nosso país. A amostra deste estudo foi constituída por 23 gatos doméstico de pelo curto, 3 siameses, 1 persa e 1 bosque da noruega. Contrariamente ao que ocorre com a raça birmanesa, a grande popularidade de gatos domésticos de pelo curto em Portugal pode ter tido um papel preponderante na elevada prevalência da raça na população diabética deste estudo. Com efeito, um estudo recente realizado nos EUA, refere uma maior incidência da

DMF na raça doméstico de pelo curto, doméstico de pelo comprido, siamês, azul da Rússia e maine coon, em relação à generalidade da população felídea (Lund, 2011).

4.6.4. Idade

No presente trabalho, o diagnóstico de DM foi realizado em gatos com idades compreendidas entre os 2 e os 17 anos, e uma média de idades de $11,8 \pm 3,69$. Estes resultados, são muito semelhantes aos registados por Crenshaw & Peterson (1996) numa amostra de 104 gatos. Neste estudo, ao diagnóstico de DMF, os gatos tinham uma média de idades de 11 anos (entre 1 e 19 anos) e 75% deles tinham mais de 10 anos. Deste modo, os dados parecem demonstrar, uma vez mais, que esta endocrinopatia se caracteriza por afetar sobretudo felídeos adultos a geriátricos, embora afete esporadicamente gatos jovens.

4.6.5. Fármacos

Outro importante fator de insulino-resistência que foi procurado na história clínica dos felídeos com diabetes foi a administração de fármacos diabetogénicos. Estes fármacos parecem interferir negativamente ao nível dos recetores da insulina e ao nível da cascata de sinalização da insulina (Reusch, 2010a). Entre eles, como foi referido na revisão bibliográfica, os glucocorticóides e a pílula contraceptiva (acetato de megestrol) tem um papel de relevo, existindo um estudo em que 39,9% dos gatos que vieram a desenvolver DM fizeram mais de um tratamento com glucocorticóides (Lederer et al., 2003). No presente estudo, 6 gatos (FR=20,7%), ulteriormente diagnosticados com DM, tinham história de administração de fármacos diabetogénicos: 4 (FR=13,8%) foram sujeitos a terapêuticas frequentes com glucocorticóides e 2 (FR=6,9%) tomavam acetato de megestrol regularmente. Como seria espectável, devido escassez de casos reportados, nenhum dos gatos sujeitos a corticoterapia desenvolveu HACF.

Parece existir uma maior probabilidade de remissão da DMF despoletada pela administração de glucocorticóides, possivelmente por os sinais clínicos terem um início mais abrupto e, assim, serem atempadamente identificados quer pelo clínico quer pelo proprietário. Deste modo, a terapêutica adequada é instituída de um modo mais célere, limitando no tempo a glucotoxicidade (Rand & Marshall, 2004; Reusch, 2010a). Com efeito, neste estudo, 3 dos 4 gatos diabéticos (FR=75%), sujeitos a corticoterapia antes do diagnóstico de DM conseguiram atingir a remissão da doença. Dois deles realizavam terapêutica com glucocorticóides para manejo da gengivo-estomatite. Porém, estes resultados ficam ainda aquém dos obtidos por Roomp e Rand (2009) num estudo em que todos os 14 gatos sujeitos a corticoterapia antes do diagnóstico de DM atingiram a remissão. Como ocorre no ser humano, outra hipótese sugerida por alguns autores para o elevado número de remissões desta endocrinopatia nos felídeos sujeitos a glucocorticóides está relacionada com o facto de o fenómeno de insulino-resistência induzida pela administração destes fármacos “desmascarar” defeitos já existentes na produção da insulina pelas células-

β provocados por outras doenças como a DMT2 ou a PF (American Diabetes Association, 2011; Gottlieb & Rand, 2013). Com efeito, no presente estudo, dos 4 felídeos sujeitos a terapêuticas com glucocorticóides antes do diagnóstico de DM, 3 apresentavam, mais tarde, tanto a fPL como a ECOA compatíveis com pancreatite e o quarto animal também possuía a ECOA compatível com PF.

4.7. Diabetes mellitus felina secundária

4.7.1. Infecções concomitantes

Os pacientes diabéticos têm uma maior predisposição para infecções bacterianas e estas infecções promovem uma insulino-resistência (por hiperglucagínemia). Deste modo, existe uma grande interação entre ambas as doenças, sendo difícil estabilizar uma sem abordar terapêuticamente a outra (Scott-Moncrieff, 2010). Estudos em MH levam a crer que esta predisposição para as infecções, por parte dos diabéticos, é devida à vasoconstrição periférica, à diminuição da capacidade imunitária celular e humoral, à diminuição da eficiência da fagocitose (originada pela menor concentração de glucose intracelular) e ainda devido à deficiente quimiotaxia por parte dos neutrófilos (Joshi, Caputo, Weitekamp, & Karchmer, 1999). Deste modo, estes pacientes apresentam muitas vezes ITU, gengivo-estomatites, doença periodontal, piodermites e alterações no trato biliar concomitante à DMF. No presente estudo, a gengivo-estomatite crónica foi a doença concomitante à DMF mais frequentemente encontrada. Assim, neste trabalho, 15 em 29 gatos (FR=51,7%) apresentavam esta alteração e, em dois deles, foi mesmo isolado o calicivírus felino. Apesar de vários autores descreverem a possibilidade de ocorrência das duas doenças em simultâneo nos gatos com DMF, a sua verdadeira importância e prevalência nunca foi estudada (Gunn-Moore & Reed, 2012; Reusch, 2010a; Scott-Moncrieff, 2010). A elevada prevalência da gengivo-estomatite nos gatos com DM pode ser explicada pelas alterações imunitárias anteriormente descritas. Por outro lado, a gengivo-estomatite, por ser um processo com uma componente imunomediada, requer uma administração crónica de glucocorticóides, terapêutica que pode despoletar a DM.

Dentro das infecções, as ITU são particularmente comuns nos pacientes com DM, pois estes apresentam uma glicosúria muito acentuada e, por outro lado, uma diminuição da concentração urinária de fatores antibacterianos. Num estudo retrospectivo, dos 141 gatos diabéticos analisados, 18 (FR=13%) apresentavam infecções do trato urinário. Estas infecções eram mais prevalentes em machos, sendo a *E.colli* a bactéria mais vezes isolada (Bailliff et al., 2006; Scott-Moncrieff, 2010). No entanto, no presente estudo, embora existisse uma elevada prevalência de leucocitúria aquando do diagnóstico de DM somente 2 felídeos (FR=6,9%) desenvolveram ITU após o diagnóstico desta doença endócrina. Um dos pacientes foi diagnosticado com ITU num outro centro médico ou veterinário, tendo outro sido diagnosticado no HEFMV devido à presença de bactérias e leucócitos no exame de

sedimento urinário sem, contudo, recurso a urocultura. Por último, as otites constituíram outro processo infeccioso frequentemente encontrado, neste estudo, nos gatos com DM, tendo tido uma frequência relativa de 17,2% (n=29).

4.7.2. Insuficiência renal

A insuficiência renal é uma doença comum no gato de meia-idade a geriátrico que surge frequentemente concomitante à DMF. A doença renal no gato diabético pode resultar de infecções crônicas ascendentes do trato urinário, da nefropatia diabética e da azotemia pré-renal por hipotensão/desidratação (comum na cetoacidose diabética e episódios agudos de pancreatite) (Gunn-Moore & Reed, 2012). No presente estudo, 7 dos 29 gatos diabéticos (FR=24,1%), desenvolveram IR. Dados bastante semelhantes aos relatados por outros dois estudos em que a doença renal afetava entre 15 a 30% dos gatos com DM (Goossens et al., 1998; Kraus, Calvert, Jacobs, & Brown, 1997). Em MV, a nefropatia diabética ainda não foi amplamente estudada como em MH. Ainda assim, os estudos existentes até à data parecem indicar que alguns destes cães e gatos diabéticos têm fatores de risco ou sequelas da DM (como a azotemia, a proteinúria e a hipertensão) compatíveis com a classificação de nefropatia diabética segundo, por exemplo, a *American Diabetes Association*. Nos humanos com DM, a proteinúria (que parece existir também na DMF) é mesmo considerada um indicador do desenvolvimento e/ou progressão da nefropatia diabética (Bloom & Rand, 2013).

Os sintomas típicos de IR, PU e PD, tornam muitas vezes difícil o seu diagnóstico e monitorização em pacientes com diagnóstico de DM, já que são sintomas comuns às duas doenças. Assim, para o diagnóstico de IR nestes pacientes, é imprescindível complementar uma boa anamnese e exame de estado geral com a execução de análises sanguíneas (hemograma, ureia e creatinina) e muitas vezes urianálise, urocultura, rácio proteína/creatinina urinária ou ecografia abdominal (Scott-Moncrieff, 2010).

Apesar de a IR nos gatos diabéticos induzir insulino-resistência, estes doentes têm maioritariamente história de hipoglicémia, que surge secundariamente à anorexia e ao aumento do tempo de semivida da insulina circulante, já que esta não é eliminada pelo rim. Deste modo, a insulino-terapia destes pacientes terá de ser sempre executada de um modo criterioso, já que estes têm necessidades flutuantes de insulina e o risco de ocorrerem hipoglicémias, assim como as respetivas consequências, é muito elevado (Gunn-Moore & Reed, 2012; Scott-Moncrieff, 2010).

4.7.3. Neoplasia

As neoplasias, características de animais com idade avançada, desencadeiam estados de inflamação crónica e insulino-resistência que podem dificultar o controlo da DMF (Gunn-Moore & Reed, 2012; Scott-Moncrieff, 2010). Nesta investigação, dos 29 gatos diagnosticados com DM 3 (FR=10,3%) tinham neoplasias. Um dos pacientes possuía uma

massa no estômago que, não chegou a ser identificada pois os proprietários optaram pela eutanásia. O segundo paciente possuía um fibrossarcoma e o terceiro um carcinoma mamário metastizado. Contudo, de acordo com os estudos existentes nesta área, entre gatos diabéticos instáveis os tumores mais comuns são o adenocarcinoma pancreático, o linfoma e o mastocitoma (Crenshaw & Peterson, 1996; Gunn-Moore & Reed, 2012; Kraus et al., 1997).

4.7.4. Insuficiência cardíaca

Em gatos diabéticos, a IC é outra doença capaz de induzir fenômenos de insulino-resistência e predispor para a CAD. Assim, deve ser averiguada a possibilidade de existir IC sempre que um gato apresente dificuldades no controlo da DM (Scott-Moncrieff, 2010). Um estudo que analisou a causa de morte em gatos com DM concluiu que dos 14 animais que acabaram por falecer, 6 em 14 (FR=43%) faleceram por insuficiência cardíaca concomitante. Este estudo comparou ainda os gatos diabéticos com os restantes gatos e concluiu que os primeiros têm uma probabilidade 10,4 vezes superior de virem a falecer por IC (Little & Gettinby, 2008). No presente estudo, apenas um gato foi diagnosticado com doença cardíaca (cardiomiopatia hipertrófica felina), tendo sido medicado com benazepril. Contudo, deve-se acrescentar que a ecocardiografia foi requisitada pelo médico veterinário a mais 4 pacientes com DMF (dois com sopro cardíaco holossistólico, um com ritmo de galope e outro com abafamento dos sons cardíacos) que, no entanto, por falta de colaboração dos proprietários, não chegaram a realizar. Deste modo, a prevalência da doença cardíaca em gatos diabéticos, neste estudo, poderá estar a ser subestimada.

4.7.5. Hipertiroidismo

Gatos com hipertiroidismo têm, por norma, CG semelhantes aos gatos saudáveis. Contudo, estes doentes têm uma baixa tolerância à glucose, necessitando de mais tempo para a eliminação da mesma, nomeadamente após o início da terapêutica dirigida ao HT. O hipertiroidismo está ainda relacionado com um aumento da insulinemia basal, provavelmente secundário à insulino-resistência que se regista nestes doentes (Hoenig & Ferguson, 1989; Hoenig, Peterson, & Ferguson, 1992). Para além de frequentemente possuírem CGS semelhantes aos gatos saudáveis, doentes com HT podem, como foi descrito anteriormente, apresentar valores séricos de frutamina normais, o que dificulta bastante não só o diagnóstico de diabetes *mellitus*, como também o acompanhamento destes pacientes (Graham et al., 1999; Reusch & Tomsa, 1999).

Como tanto a DM como o HT ocorrem sobretudo em gatos geriátricos e, como os sintomas desta última endocrinopatia podem ser semelhantes ao da DM, sempre que se suspeitar de insulino-resistência existe a possibilidade desta doença estar presente. O diagnóstico de HT felino deve ser feito tendo em conta os sinais clínicos do doente, o seu exame de estado geral e elevação dos valores séricos da T4 total (Gunn-Moore & Reed, 2012; Scott-Moncrieff,

2010). No presente estudo, 7 felídeos com DM foram testados para hipertireoidismo através do doseamento da T4 total. Contudo, apenas um felídeo teve os resultados compatíveis com hipertireoidismo felino. Nos gatos com DM, o diagnóstico do HT pode ser mais complicado e desafiante, já que a T4 total está muitas vezes normal ou diminuída devido ao efeito supressivo da DM (Peterson, Melián, & Nichols, 2001). Assim, a utilização de outros exames complementares como o doseamento da T4 livre, teste de supressão da T3 ou ainda cintigrafia podem revelar-se de extrema importância para o diagnóstico definitivo desta endocrinopatia concomitante à DMF (Scott-Moncrieff, 2010).

4.7.6. Acromegalia

A acromegalia é uma síndrome anteriormente pouco reportada nos gatos, que se caracteriza por um excesso de produção de GH por um tumor, geralmente um adenoma hipofisário. É o papel catabólico desta hormona que assume um papel de destaque no antagonismo da insulina e no desenvolvimento da DMF (Reusch, 2011). Quando existe um excesso de GH circulante esta estimula a produção de IGF-1 pelo fígado. É o papel anabólico da GH mas, sobretudo, da IGF-1 que irá desencadear todas as alterações na anamnese e exame de estado geral comuns nestes pacientes (ganho de peso, grandes dimensões do corpo, cabeça e patas, prognatismo e, ainda, organomegália) (Niessen et al., 2013; Reusch, 2010a).

O doseamento sanguíneo da IGF-1 por RIA é hoje o primeiro passo para pesquisar e diagnosticar o HSF, já que é uma análise prática, sem grandes requisitos técnicos e com uma fiabilidade apreciável (sensibilidade de 84% e especificidade de 92%) (Berg et al., 2007; Niessen, 2010). Porém, em Portugal os laboratórios de MV ainda não disponibilizam esta análise. Não existe, também, até hoje, qualquer estudo sobre a importância ou prevalência desta síndrome nos gatos portugueses. Deste modo, uma componente deste trabalho foi procurar perceber a importância desta endocrinopatia na população de gatos diabéticos da região de Lisboa.

Os resultados deste pequeno estudo foram promissores e, ainda que estatisticamente não sejam válidos, em 10 amostras, 1 tinha uma concentração plasmática de IGF-1 compatível com HSF (> 1000 ng/mL). Estes resultados parecem acompanhar os resultados de outros estudos, demonstrando uma proporção assinalável de gatos diabéticos com acromegalia concomitante. O felídeo em questão, era um macho inteiro, com 13 anos, e 9,2 kg. No momento da colheita estava a realizar doses elevadas de insulina 6 UI/gato (ou 0,6 UI/kg) com poucos resultados no controlo da glicémia (frutosamina = $505,6$ μ mol/L). Os sintomas característicos de um mau controlo glicémico (como a PU, a PD e a PF) estavam também presentes na anamnese deste gato. Apresentava, para além das grandes dimensões corporais, ganho de peso, uma outra característica muito comum nos felídeos diabéticos mal controlados com acromegalia concomitante (figura 4) (Gunn-Moore & Reed, 2012; Niessen

et al., 2013; Reusch, 2010b). O aumento do murmúrio vesicular (por espessamento dos tecidos da orofaringe), bastante comum no HSF, não foi observado neste gato (Niessen, Petrie, et al., 2007). A organomegália é outra característica muito comum nos felídeos com acromegalia (Niessen, 2010). No entanto, esta não foi detetada quer na palpação quer na ecografia abdominal. As análises sanguíneas realizadas por este doente (hemograma e bioquímicas) apresentavam-se, também, sem nenhuma alteração característica do HSF (como eritrocitose, elevação da FAS, ALT ou ureia) (Niessen, Petrie, et al., 2007). Este gato possuía ainda fPL e ecografia abdominal compatíveis com pancreatite, pelo que, a dificuldade de controlo da glicémia e da DM pode resultar destas duas doenças concomitantes.

Figura 4: gato com concentrações séricas de IGF-1 compatíveis com acromegalia.



Legenda: De notar o elevado tamanho corporal, as largas características faciais (nomeadamente na região nasal) e patas sobredimensionadas.

No presente estudo, a frequência relativa de concentrações de IGF-1 séricas compatíveis com acromegalia em gatos diabéticos (10%, n=10) foi ligeiramente inferior ao encontrado por Niessen e seus colegas (2011). Nesse estudo, que envolveu o doseamento desta hormona em 1222 felídeos com DM, 26,4% apresentava níveis compatíveis com acromegalia (> 1000 ng/mL). Porém, no presente estudo, um dos pacientes, apesar de não apresentar sinais de insulino-resistência, estando a realizar uma dose baixa de insulina (0,25 UI/kg) no momento da colheita, apresentava uma concentração hemática elevada de IGF-1 (812 ng/mL) que, segundo alguns autores, pode corresponder a um falso-negativo (Niessen, Peterson, et al., 2012; Reusch et al., 2006).

Reusch e os seus colegas (2006) demonstraram que, gatos diabéticos não tratados (com e sem HSF concomitante) tinham concentrações hemáticas de IGF-1 significativamente mais baixas que o grupo de controlo (gatos saudáveis) e que o grupo de gatos diabéticos em tratamento com insulino-terapia. Nesse mesmo estudo, 4 a 8 semanas após o início da insulino-terapia, os valores de IGF-1 já não apresentavam alterações significativas em

relação ao grupo de controlo. Com efeito, pensa-se que nos gatos, tal como ocorre no Homem, a produção de IGF-1 pelo fígado esteja diretamente dependente das concentrações de insulina no espaço porta e, por isso, pode estar falsamente diminuída nos pacientes com DM (Niessen et al., 2013). Assim, com o intuito de prevenir falsos-negativos, no presente estudo, as colheitas de sangue para doseamento de IGF-1 foram apenas efetuadas em felídeos diabéticos em tratamento com insulino-terapia há mais de 4 semanas. Contudo, estes falsos-negativos não estão totalmente excluídos já que, idealmente, o doseamento deveria ter sido executado 8 semanas após o início da insulino-terapia (Niessen, Peterson, et al., 2012; Reusch et al., 2006), mas tal não foi possível, num dos animais, por motivos logísticos. Deste modo, o gato diabético que apresentava uma concentração limite de IGF-1 com 4 semanas de tratamento deveria, caso surjam no futuro sintomas neurológicas ou de insulino-resistência, realizar novos exames para tentar excluir ou diagnosticar o HSF, como o doseamento da IGF-1 ou da GH numa primeira fase (Niessen, 2010).

Ainda que não tenha qualquer valor estatístico, outro facto interessante neste trabalho, foi a média das concentrações sanguíneas de IGF-1 nos gatos diabéticos (558 ± 302 ng/mL) ter sido superior à dos pacientes sem DM (373 ± 197 ng/mL). É ainda controverso se gatos diabéticos a realizar insulino-terapia têm ou não, por norma, valores superiores de IGF-1 circulante, existindo dois estudos que descrevem as duas situações possíveis (Reusch et al., 2006; Starkey et al., 2004).

Embora seja improvável surgirem falsos-positivos com o doseamento da IGF-1 sanguínea por RIA (Reusch et al., 2006; Tschuor et al., 2012), estes são possíveis e estão descritos em alguns estudos (Niessen, Petrie, et al., 2007; Starkey et al., 2004). Deste modo, a presença de uma concentração elevada de IGF-1 compatível com acromegalia apenas neste paciente indica que se deve continuar com a avaliação diagnóstica procurando partir para exames como a TC ou RM ao crânio (Niessen et al., 2013; Niessen, Petrie, et al., 2007; Reusch, 2010b). Estes meios de diagnóstico imagiológico devem ser sempre utilizados numa segunda fase, já que a presença ou confirmação de uma massa hipofisária sem outras informações não exclui nem confirma a presença de HSF. Com efeito, se existir um microadenoma hipofisário este pode não ser visível com recurso a estas técnicas imagiológicas e apenas ao exame *post-mortem*. Por outro lado, a presença de uma massa hipofisária num gato com DM mal controlada pode ocorrer em adenomas associados ao HSF, ao HAC ou a ambas em simultâneo (Meij et al., 2004). Mesmo no exame *post-mortem*, quando realizado por anatomopatologistas experientes, pode não ser visível qualquer adenoma na adenohipófise mas apenas uma hiperplasia acidófila hipofisária o que levanta dúvidas sobre qual a relação entre estes dois fatores etiológicos e sobre se, eventualmente, a hiperplasia poderá na verdade ser uma primeira fase do adenoma hipofisário (Niessen et al., 2013; Niessen, Petrie, et al., 2007).

4.7.7. Pancreatite

Como foi referido na revisão bibliográfica, o único teste que permite um diagnóstico definitivo de PF é a biópsia. No entanto, nem sempre é possível recorrer a este exame já que aos encargos económicos com todo o procedimento acrescem os riscos anestésicos e cirúrgicos de felídeos com DM mal controlada. Assim, antes de recorrer à biópsia pancreática, os dois testes de eleição *in vivo* para o diagnóstico de PF são a fPL e a ecografia abdominal. Recentemente, um estudo demonstrou que, idealmente, estes dois exames devem ser combinados de modo a obter uma elevada sensibilidade (84%) e especificidade (75%) da ecografia abdominal (Williams et al., 2013). Infelizmente, no presente estudo, apenas 13 gatos foram sujeitos a estes dois meios auxiliares de diagnóstico. Em 9 ocasiões os dois exames foram compatíveis entre si: 5 delas (FR=38,5%) indicando a presença de pancreatite.

4.7.7.1. Lipase pancreática específica felina

Como foi referido nos “Resultados”, neste trabalho dois doseamentos de fPL foram realizados por *spec fPL*[®] e os restantes 17 por *snap fPL*[®]. Dos 19 doseamentos feitos a 17 animais, 8 foram compatíveis com pancreatite felina (FR=42,1%). Num estudo recente, Forcada e os seus colegas (2008) dosearam, por RIA, a fPL em gatos diabéticos e obtiveram resultados compatíveis com pancreatite em 24 de 29 pacientes (FR=82,8%). Existe, deste modo, uma diferença expressiva entre a prevalência de concentrações de fPL elevadas, indicativas de pancreatite, nos gatos diabéticos entre os dois estudos. Embora as técnicas utilizadas para o doseamento da fPL tenham sido distintas nos dois trabalhos um estudo (com mais de 1000 amostras) demonstra uma correlação de 93% e uma correlação diagnóstica de 98% entre a *spec fPL*[®] e o doseamento por RIA da fPL (IDEXX, 2010). O *spec fPL*[®], num estudo recente teve uma sensibilidade de 79% e uma especificidade de 80% (Forman et al., 2009). Por outro lado, está também documentada uma excelente concordância entre os valores de fPL obtidos com o *snap fPL*[®] e com o *spec fPL*[®]. Este estudo descreve uma compatibilidade entre os dois exames de 92% para valores fisiológicos de fPL ($\leq 3,5 \mu\text{g/L}$), de 82% para valores intermédios ou na “área cinzenta” ($> 3,5 \mu\text{g/L}$) e de 96% para valores de fPL compatíveis com PF ($\geq 3,5 \mu\text{g/L}$) (IDEXX, 2011b). Deste modo, e devido à elevada compatibilidade entre as diferentes técnicas utilizadas para dosear a fPL as diferenças encontradas, poder-se-ão dever ao acaso e ao número reduzido de elementos nas amostras de ambos os estudos.

4.7.7.2. Ecografia abdominal

Dos 23 gatos diabéticos sujeitos a ecografia abdominal 11 (FR=47,8%) apresentavam sinais ecográficos compatíveis com PF. Destes 11 animais, como foi referido nos “resultados”, a maioria apresentava alterações ecográficas compatíveis com PC (7 em 11, FR=64%), 2 animais alterações compatíveis com PA (FR=18%, n=11) e outros 2 gatos diabéticos

manifestavam sinais mistos de PA e PC (FR=18%, n=11). Estes resultados ecográficos, ainda que não constituam um diagnóstico definitivo, estão em concordância com os resultados de um estudo que envolveu a análise histopatológica do pâncreas de 115 gatos sujeitos a necrópsia, dos quais 69 (FR=60%) tinham sinais de PC e 18 (FR=15,7%) sinais de PA (De Cock et al., 2007). Outro estudo, que procedeu ao exame *post mortem* de 37 gatos com DM, determinou que 46% tinham PC e 5% PA (Goossens et al., 1998), resultados também semelhantes aos obtidos neste estudo.

4.7.7.3. fPL e ecografia abdominal

Como está disposto nos “Resultados”, os exames realizados (ecografia abdominal e doseamento da fPL sanguínea) aos gatos com DM sugerem, neste estudo, uma prevalência de PF entre 38,5% (Grupo E) e os 47,8% (Grupo D). Estes dados reforçam a elevada prevalência desta doença na população felina com DM descrita por diversos autores (Caney, 2013; Gunn-Moore & Reed, 2012; Reusch, 2010b; Scott-Moncrieff, 2010).

A prevalência de ecografia e/ou fPL compatíveis com PF em gatos com DM obtida no presente estudo está de acordo com a encontrada num outro estudo, que recorreu à necrópsia e à biópsia pancreática de 37 gatos diabéticos. No referido estudo, Goossens e os seus colegas (1998) concluíram que 19 dos 37 gatos diabéticos (FR=51,4%) apresentavam sinais de pancreatite. Neste mesmo estudo, Goossens e os seus colegas referem que dos 19 gatos com DM (sujeitos a anamnese, exame de estado geral, ecografia abdominal e doseamento da lipase sérica) apenas 3 foram considerados suspeitos de PF *ante mortem*. Este dado é de extrema relevância (e capaz de explicar a pequena discrepância dos resultados obtidos entre os dois estudos) demonstrando que, frequentemente, a PF é um processo silencioso subjacente à DM, cujo único sinal poderá ser o fraco controlo da diabetes e cujo único método de diagnóstico fiável será a biópsia.

Os resultados obtidos devem ser interpretados com alguma precaução, já que este estudo apresenta algumas limitações: uma das quais, já mencionada, é o facto de não ter sido possível combinar sempre os dois exames (ECO e fPL). Por outro lado, a utilização dos dois meios de diagnóstico nem sempre foi coordenada, existindo casos de alguns meses de intervalo entre a execução de um e de outro exame. Esta situação pode, também, contribuir para a discrepância de resultados entre os diferentes exames.

O facto de estes dois exames apenas sugerirem a presença de pancreatite, não tendo a capacidade de estabelecer um diagnóstico definitivo, constitui outra limitação do estudo. A sensibilidade e a especificidade da ECO no diagnóstico de PF variam bastante consoante o médico ecografista e a sua interpretação das imagens ecográficas, consoante o equipamento e, ainda, consoante a colaboração e posição do paciente durante a execução da ecografia (Gaschen, 2008). Existem ainda alterações na imagem ecográfica do pâncreas que advêm naturalmente com a idade, como a dilatação do ducto pancreático, que podem

ser mal interpretadas como sinal de pancreatite, levando a falsos positivos (Caney, 2013; Larson, Panciera, Ward, Steiner, & Williams, 2005). Também no caso da fPL não é, até hoje, conhecido pela comunidade científica se a DMF altera o metabolismo da fPL, ou se doenças concomitantes como a IR ou insuficiência hepática podem alterar o metabolismo e o *clearance* da mesma enzima, o que poderá contribuir para a adulteração dos resultados obtidos neste estudo. Por outro lado, é ainda possível que outras afecções do pâncreas (como traumatismo, neoplasia ou necrose pancreática) promovam um aumento das concentrações sanguíneas de fPL (Forcada et al., 2008).

4.7.7.4. Dose de insulina utilizada no momento dos exames (ECOA e fPL)

Um parâmetro utilizado para comparar as necessidades de insulina exógena (e, assim, a insulino-resistência) entre gatos diabéticos com e sem PF concomitante foi a dose de insulina que estes estavam a fazer no momento da realização dos dois exames: ECOA e/ou doseamento da fPL. Os resultados obtidos parecem indicar que, no momento da realização dos exames auxiliares de diagnóstico, os gatos diabéticos com fPL e ECOA compatíveis com PF (Grupo E) estavam a fazer em média doses mais altas de insulina (0,57 UI/kg BID) que os animais que apresentavam ECOA (Grupo D) ou fPL (Grupo C) compatível com pancreatite (0,46 e 0,45 UI/kg BID, respetivamente). Do mesmo modo, estes últimos gatos estavam a realizar doses mais altas do que aqueles que apresentavam fPL (Grupo A) ou ECOA (Grupo B) não compatíveis com PF (0,37 e 0,25 UI/kg BID, respetivamente).

A diferença entre as doses de insulino-terapia obtidas nos gatos diabéticos do Grupo E e as doses obtidas no Grupo D pode dever-se, previsivelmente, ao maior número de falsos positivos presentes neste último grupo. Com efeito, a combinação dos dois exames permite otimizar a sensibilidade e a especificidade da ecografia, tornando assim os dois métodos auxiliares de diagnóstico mais fiáveis (Williams et al., 2013). Por este motivo, é mais provável que o grupo de gatos com ECOA compatível com pancreatite possua alguns falsos positivos e que estes estejam a realizar doses mais baixas de insulino-terapia. Esta discrepância entre os resultados de um e de outro grupo pode ainda ser explicada pela flutuação das necessidades de insulina que caracterizam estes pacientes (Gunn-Moore & Reed, 2012). Do mesmo modo, pode ser explicada a diferença entre os grupos E e C.

Já a discrepância encontrada entre os valores da dose de insulina exógena feita pelo grupo de animais com exames compatíveis com pancreatite e o grupo de animais com os exames não compatíveis parece dever-se sobretudo à presença ou ausência de pancreatite. Contudo, é de referir que no momento da realização do exame, nenhuma destas diferenças foi estatisticamente significativa, pelo que poderá dever-se ao acaso e à amostra relativamente reduzida em questão.

4.7.7.5. Dose de insulina máxima utilizada

A dose máxima de insulina realizada pelos diferentes gatos diabéticos enquanto foram acompanhados no HEFMV foi outro parâmetro utilizado para retratar e perceber as disparidades das necessidades de insulina entre pacientes com e sem PF concomitante. Tal como ocorreu com a dose de insulina no momento da execução dos exames auxiliares de diagnóstico (no ponto anterior), também a dose máxima de insulina foi, em média, mais elevada nos gatos diabéticos do Grupo E. A este grupo seguiu-se, por ordem decrescente, a média da dose máxima do Grupo C, do Grupo D, do Grupo A e, por fim, do Grupo B. Como foi referido no ponto anterior, também na dose máxima de insulina a diferença entre as médias do Grupo E e a média dos Grupos C e D pode dever-se à inclusão de um maior número de falsos positivos para PF nestes últimos dois grupos. Estes falsos positivos para PF não apresentam (em princípio) fenómenos de insulino-resistência ou diminuição da produção de insulina pelas células- β e, assim, presumivelmente estariam sujeitos a terapêuticas com doses inferiores de insulina. Pelo contrário, os pacientes do Grupo E, por possuírem os dois exames (ECO e fPL) compatíveis com pancreatite deverão ser constituídos, essencialmente, por animais verdadeiros positivos, isto é, com pancreatite e a necessitar doses mais elevadas de insulina (Caney, 2013; Williams et al., 2013).

A análise estatística, através do teste de *Mann Whitney-U*, permitiu comparar a mediana das doses máximas de insulina utilizadas nos diferentes gatos diabéticos consoante os resultados obtidos nos diferentes exames (ecografia abdominal e fPL). As diferenças observadas entre as medianas das doses máximas dos gatos diabéticos do Grupo E (gatos com fPL e ecografia abdominal compatíveis com pancreatite, mediana=0,9 UI/kg BID) e do Grupo A (gatos com níveis séricos normais de fPL, mediana=0,4 UI/kg BID) são significativas ($P < 0.05$). Do mesmo modo, também são significativas as discrepâncias observadas entre as medianas das doses máximas de insulina realizada por doentes diabéticos do Grupo B (com ecografia abdominal não compatível com pancreatite, mediana=0,42 UI/kg) e do Grupo E (positivos a pancreatite para os dois exames, mediana=0,9 UI/kg) ($P < 0,05$). A discrepância entre as medianas da dose máxima de insulina entre o grupo E e os grupos A e B foram, também, significativas em UI/gato ($p < 0.05$). Assim, parece que estas discrepâncias na dose máxima de insulina entre o grupo E e os grupos A e B se devem sobretudo aos fenómenos de insulino-resistência e diminuição da produção de insulina pelas células- β comuns na pancreatite felina. Possivelmente só existe uma diferença significativa ao analisar a dose maior de insulina realizada durante todo o tratamento, devido ao perfil de necessidades flutuantes de insulina que os gatos com pancreatite apresentam (Gunn-Moore & Reed, 2012).

Contudo, é importante reiterar que não foi possível obter um diagnóstico definitivo de PF (com recurso a biopsias pancreática) de nenhum dos gatos com DM. Com efeito, a ecografia abdominal e a fPL são exames que apenas sugerem (ou não) a presença de pancreatite.

Como foi referido noutros pontos e na revisão bibliográfica, a pancreatite não é a única doença concomitante à DMF capaz de desencadear insulino-resistência e, assim, de requerer doses mais elevadas de insulino-terapia. Devido à reduzida casuística da DMF, gatos diabéticos com outras doenças (como o HT, a IR, a IC e neoplasias) foram incluídos neste estudo e, por isso, a insulino-resistência pode também estar associada às mesmas ou a outras doenças não pesquisadas pelo clínico.

5. Conclusão

Este trabalho teve como principal objetivo abordar o fenómeno de insulino-resistência e perceber a sua prevalência e importância na região da grande Lisboa entre janeiro de 2011 e julho de 2013. No presente estudo, o excesso de peso e a obesidade, fatores de risco ambiental capazes de desenvolver insulino-resistência, tiveram uma prevalência bastante elevada (FR=54,6%) nos gatos que viriam a ficar diabéticos. Este trabalho teve ainda o intuito de contribuir para perceber a extensão da DM secundária na população de gatos diabéticos e as doenças que podem estar subjacentes a esta endocrinopatia. Com efeito, dos 29 gatos diabéticos, apenas 3 (FR=10,3%) não possuíam exames compatíveis com doenças concomitantes capazes de induzir insulino-resistência. A elevada prevalência destas doenças concomitantes à DM constitui um obstáculo ao controlo eficiente da glucotoxicidade e espelha as dificuldades em atingir a remissão da DM em muitos felídeos diabéticos. A acromegalia, a pancreatite felina e o HAC são consideradas as doenças mais frequentemente associadas à DMF secundária, mas existem outras como as infeções bacterianas ou hipertiroidismo (Gunn-Moore & Reed, 2012; Reusch, 2010a).

A acromegalia é hoje considerada uma das principais doenças capazes de despoletar a DMF. Neste estudo, assim como noutros, a assinalável prevalência de gatos diabéticos com concentrações de IGF-1 sanguíneas compatíveis com acromegalia aponta para a necessidade de pesquisar esta doença rotineiramente na prática clínica em gatos diabéticos, com suspeita de insulino-resistência e a fazer doses extremas de insulina exógena (> 1,5 UI/kg ou >6 UI/gato) (Niessen et al., 2011). O diagnóstico definitivo desta endocrinopatia é complexo e deve ser faseado, assentando nos sinais clínicos (PU, PD, PF, ganho de peso, prognatismo e tamanho desproporcionado do corpo, cabeça e patas) no doseamento da IGF-1 ou da GH e na visualização do macroadenoma hipofisário na TC ou RM. Os tratamentos até hoje considerados mais eficazes são a radioterapia e a hipofisectomia transfenoidal, que podem contribuir, também, para a remissão da DM (Niessen, Peterson, et al., 2012; Niessen, 2010). No entanto, no nosso país, estes meios terapêuticos não estão ainda disponíveis e os encargos económicos e riscos para a saúde do animal constituem um enorme entrave, contribuindo para os poucos casos de acromegalia diagnosticados em Portugal. Assim, no nosso país e por enquanto, as opções terapêuticas estão limitadas ao tratamento médico e paliativo (Niessen et al., 2013).

Este estudo, como outros anteriores, demonstrou que a pancreatite, nomeadamente a pancreatite crónica, é uma doença habitualmente presente concomitante à DMF (De Cock et al., 2007; Forcada et al., 2008; Goossens et al., 1998). O diagnóstico desta doença inflamatória é complicado devendo ser faseado: primeiro recorrendo à ecografia e ao doseamento da fPL e, posteriormente, para obter um diagnóstico definitivo, recorrer à biopsia do órgão (Caney, 2013). No presente estudo, como meio de diagnóstico, foi apenas possível realizar ecografia abdominal e o doseamento da fPL. Dos 13 gatos que realizaram ambos os exames, 5 (FR=38,5%) apresentavam os dois exames compatíveis com PF. Observou-se, igualmente, uma diferença estatisticamente relevante entre as doses mais elevadas de insulino-terapia praticadas (e, conseqüentemente, das necessidades de insulina) nestes 5 felídeos diabéticos e as doses de insulina nos gatos diabéticos que não possuíam pelo menos um exame compatível com pancreatite. Estes resultados descrevem a importância da pancreatite como doença indutora de insulino-resistência e, conseqüentemente, de DMF. No gato diabético, a pancreatite assume em regra um carácter crónico com agudizações na chamada “pancreatite crónica ativa”, sendo nestes momentos que as necessidades de insulina-exógena disparam, decaindo alguns dias depois quando a inflamação pancreática diminui. Deste modo, as necessidades de insulina nos pacientes com DM e PF concomitantes são bastante flutuantes (Caney, 2013; Gunn-Moore & Reed, 2012).

Assim, na sequência deste trabalho para perspectivas futuras, propõe-se na área da “DMF secundária”:

- a) A utilização de uma amostra de maiores dimensões para o doseamento da IGF-1 e, caso este exame seja compatível com acromegalia, recorrer à TC ou RM do crânio para estabelecer o diagnóstico definitivo;
- b) Realizar ECOA e doseamento de fPL a gatos recém-diagnosticados com DM e procurar perceber se já existe pancreatite no momento do diagnóstico;
- c) Perceber se existem diferenças significativas entre as necessidades de insulina de gatos diabéticos com diagnóstico definitivo de pancreatite e gatos diabéticos sem pancreatite recorrendo, deste modo, ao exame histopatológico;
- d) Realizar um estudo sobre a prevalência do HACF nos gatos diabéticos em Portugal e a sua relação com a DM.

IV BIBLIOGRAFIA

- Alt, N. (2006). The effect of feeding time on the quality of metabolic control, day-to-day variability of blood glucose curves and evaluation of IGF-1 levels in cats with diabetes mellitus. (Inaugural-Dissertation). Zurich.
- American Diabetes Association. (2011). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 35(Supplement 1), S64–S71.
- Anderson, R. S. (1973). Obesity in the dog and cat. *Vet Ann*, (14), 183–186.
- Appleton, D., Rand, J., & Sunvold, G. (2001). Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at greatest risk of glucose intolerance with weight gain. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 3(4), 211–228.
- Appleton, D., Rand, J., & Sunvold, G. (2002). Plasma Leptin Concentrations are Independently Associated with Insulin Sensitivity in Lean and Overweight Cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 4(2), 83–93.
- Armstrong, P. J., & Williams, D. A. (2012). Pancreatitis in Cats. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27(3), 140–147.
- Bailiff, N. L., Nelson, R. W., Feldman, E. C., Westropp, J. L., Ling, G. V., Jang, S. S., & Kass, P. H. (2006). Frequency and risk factors for urinary tract infection in cats with diabetes mellitus. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 20(4), 850–855.
- Benckekroun, G., de Fornel-Thibaud, P., Dubord, M., Dossin, O., Fracassi, F., Rannou, B., Garnier, F., et al. (2012). Plasma ACTH precursors in cats with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 26(3), 575–581.
- Bennett, N., Greco, D. S., Peterson, M. E., Kirk, C., Mathes, M., & Fettman, M. J. (2006). Comparison of a low carbohydrate-low fiber diet and a moderate carbohydrate-high fiber diet in the management of feline diabetes mellitus. *Journal of feline medicine and surgery*, 8(2), 73–84.
- Bereket, A., Lang, C. H., & Wilson, T. A. (1999). Alterations in the growth hormone-insulin-like growth factor axis in insulin dependent diabetes mellitus. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*, 31(2-3), 172–181.
- Berg, R. I. M., Nelson, R. W., Feldman, E. C., Kass, P. H., Pollard, R., & Refsal, K. R. (2007). Serum insulin-like growth factor-I concentration in cats with diabetes mellitus and acromegaly. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 21(5), 892–898.
- Bloom, C. A., & Rand, J. S. (2013). Diabetes and the kidney in human and veterinary medicine. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 43(2), 351–365.
- Boag, A. (2012). Ketoacidosis. C.T., Mooney & M.E., Peterson (Eds), *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* (2^o ed., Vols. 1-1, Vol. 1, pp. 251–258). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.

- Boag, A. K., Neiger, R., & Church, D. B. (2004). Trilostane treatment of bilateral adrenal enlargement and excessive sex steroid hormone production in a cat. *Journal of Small Animal Practice*, 45(5), 263 – 266.
- Boord, M., & Griffin, C. (1999). Progesterone secreting adrenal mass in a cat with clinical signs of hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 214(5), 666–669.
- Brearley, M. J., Polton, G. A., Littler, R. M., & Niessen, S. J. M. (2006). Coarse fractionated radiation therapy for pituitary tumours in cats: a retrospective study of 12 cases. *Veterinary and comparative oncology*, 4(4), 209–217.
- Brennan, C. L., Hoenig, M., & Ferguson, D. C. (2004). GLUT4 but not GLUT1 expression decreases early in the development of feline obesity. *Domestic animal endocrinology*, 26(4), 291–301.
- Van den Broek, A. H., & Stafford, W. L. (1992). Epidermal and hepatic glucocorticoid receptors in cats and dogs. *Research in veterinary science*, 52(3), 312–315.
- Caney, S. M. A. (2013). Pancreatitis and Diabetes in Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 43(2), 303–317.
- Ciftci, G., & Yarim, G. F. (2011). Evaluation of IGF-I levels and serum protein profiles of diabetic cats and dogs. *Journal of veterinary science*, 12(4), 325–331.
- De Cock, H. E. V., Forman, M. A., Farver, T. B., & Marks, S. L. (2007). Prevalence and histopathologic characteristics of pancreatitis in cats. *Veterinary pathology*, 44(1), 39–49.
- Coppack, S. W. (2001). Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 60(3), 349–356.
- Crenshaw, K. L., & Peterson, M. E. (1996). Pretreatment clinical and laboratory evaluation of cats with diabetes mellitus: 104 cases (1992-1994). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209(5), 943–949.
- Daley, C. A., Zerbe, C. A., Schick, R. O., & Powers, R. D. (1993). Use of metyrapone to treat pituitary-dependent hyperadrenocorticism in a cat with large cutaneous wounds. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202(6), 956–960.
- Dohan, F. C., & Lukens, F. D. W. (1948). Experimental Diabetes Produced by the Administration of Glucose. *Endocrinology*, 42(4), 244–262.
- Dominici, F. P., Argentino, D. P., Muñoz, M. C., Miquet, J. G., Sotelo, A. I., & Turyn, D. (2005). Influence of the crosstalk between growth hormone and insulin signalling on the modulation of insulin sensitivity. *Growth hormone & IGF research: official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, 15(5), 324–336.
- Dossin, O. (2011). Laboratory tests for diagnosis of gastrointestinal and pancreatic diseases. *Topics in companion animal medicine*, 26(2), 86–97.
- Duesberg, C. A., Nelson, R. W., Feldman, E. C., Vaden, S. L., & Scott-Moncrieff, C. R. (1995). Adrenalectomy for treatment of hyperadrenocorticism in cats: 10 cases (1988-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 207(8), 1066–1070.

- Duesberg, C., & Peterson, M. E. (1997). Adrenal disorders in cats. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 27(2), 321–347.
- Ercan, M. T., Aras, T., Aldahr, A. M., Unlenen, E., Mocan, G., & Bekdik, C. F. (1993). Scintigraphic visualization of acute pancreatitis in cats with ⁹⁹Tcm-citrate. *Nuclear medicine communications*, 14(9), 798–804.
- Feldman, E. C. (2009). Diabetes Remission in Cats: Which Insulin Is Best? Supplement to *Compendium: Continuing Education for Veterinarians®*, 31(7).
- Feldman, E. C., & Nelson, R. W. (2004). Hyperadrenocorticism in cats (Cushing's syndrome). Feldman E, Nelson R, (Eds) *Canine and feline endocrinology and reproduction* (3.^a ed., Vols. 1-1, Vol. 1, pp. 358–393). St. Louis, Mo.: Saunders.
- Feldman, E. C., Nelson, R. W., & Feldman, M. S. (1997). Intensive 50-week evaluation of glipizide administration in 50 cats with previously untreated diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 210(6), 772–777.
- Ferreri, J. A., Hardam, E., Kimmel, S. E., Saunders, H. M., Van Winkle, T. J., Drobatz, K. J., & Washabau, R. J. (2003). Clinical differentiation of acute necrotizing from chronic nonsuppurative pancreatitis in cats: 63 cases (1996-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223(4), 469–474.
- Forcada, Y., German, A. J., Noble, P. J. M., Steiner, J. M., Suchodolski, J. S., Graham, P., & Blackwood, L. (2008). Determination of serum fPLI concentrations in cats with diabetes mellitus. *Journal of feline medicine and surgery*, 10(5), 480–487.
- Forman, M. a., Marks, S. I., de Cock, H. e. v., Hergesell, E. j., Wisner, E. r., Baker, T. w., Kass, P. h., et al. (2004). Evaluation of Serum Feline Pancreatic Lipase Immunoreactivity and Helical Computed Tomography versus Conventional Testing for the Diagnosis of Feline Pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(6), 807–815.
- Forman, M., Shiroma, J., Armstrong, P., Simpson, K., Robertson, J., & Buch, J. (2009). Evaluation of feline pancreas-specific lipase (Spec fPL®) for the diagnosis of feline pancreatitis [ACVIM abstract 165]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(3), 733–734.
- Frank, G., Anderson, W., Pazak, H., Hodgkins, E., Ballam, J., & Laflamme, D. (2001). Use of a high-protein diet in the management of feline diabetes mellitus. *Veterinary therapeutics : research in applied veterinary medicine*, 2(3), 238–246.
- Gaschen, F. P. (2008). *Proceedings of the 33rd World Small Animal Veterinary Congress* (pp. 307–308). Dublin, Ireland.
- Gerhardt, A., Steiner, J. M., Williams, D. A., Kramer, S., Fuchs, C., Janthur, M., Hewicker-Trautwein, M., et al. (2001). Comparison of the sensitivity of different diagnostic tests for pancreatitis in cats. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 15(4), 329–333.
- Goossens, M. M. C., Meyer, H. P., Voorhout, G., & Sprang, E. P. M. (1995). Urinary excretion of glucocorticoids in the diagnosis of hyperadrenocorticism in cats. *Domestic Animal Endocrinology*, 12(4), 355–362.
- Goossens, M. M., Nelson, R. W., Feldman, E. C., & Griffey, S. M. (1998). Response to insulin treatment and survival in 104 cats with diabetes mellitus (1985-1995). *Journal*

of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine, 12(1), 1–6.

- Gottlieb, S., & Rand, J. S. (2013). Remission in cats: including predictors and risk factors. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 43(2), 245–249.
- Graham, P. A., Mooney, C. T., & Murray, M. (1999). Serum fructosamine concentrations in hyperthyroid cats. *Research in veterinary science*, 67(2), 171–175.
- Graves, T. K. (2010). *Hypercortisolism in Cats (Feline Cushing's Syndrome)*. S.J., Ettinger & C.F., Feldman (Eds), *Textbook of veterinary Internal Medicine (Vols. 1-2, Vol. 2, pp. 1840 – 1847)*. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Gunn-Moore, D., & Reed, N. (2012). Investigation of Unstable Feline Diabetes Mellitus. C.T., Mooney & M.E., Peterson (Eds), *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology (3.^a ed., Vols. 1-1, Vol. 1, pp. 243 – 250)*. BSAVA.
- Hall, D. G., Kelley, L. C., Gray, M. L., & Glaus, T. M. (1997). Lymphocytic Inflammation of Pancreatic Islets in a Diabetic Cat. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 9(1), 98–100.
- Hall, T. C., Mahony, O. M., Freeman, L. M., & Rozanski, E. A. (2008). Use of low carbohydrate, high protein diets in cats with diabetes mellitus. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 92(2), 219–220.
- Hardt, P. D., Brendel, M. D., Kloer, H. U., & Bretzel, R. G. (2008). Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? *Diabetes care*, 31 Suppl 2, S165–169.
- Henry, C. J., Clark, T. P., Young, D. W., & Spano, J. S. (1996). Urine cortisol:creatinine ratio in healthy and sick cats. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 10(3), 123–126.
- Henson, M. S., Hegstad-Davies, R. L., Wang, Q., Hardy, R. M., Armstrong, P. J., Jordan, K., Johnson, K. H., et al. (2011). Evaluation of plasma islet amyloid polypeptide and serum glucose and insulin concentrations in nondiabetic cats classified by body condition score and in cats with naturally occurring diabetes mellitus. *American Journal of Veterinary Research*, 72(8), 1052–1058.
- Hill, R. C., & Van Winkle, T. J. (1993). Acute necrotizing pancreatitis and acute suppurative pancreatitis in the cat. A retrospective study of 40 cases (1976-1989). *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 7(1), 25–33.
- Hoening, M., & Ferguson, D. C. (1989). Impairment of glucose tolerance in hyperthyroid cats. *The Journal of endocrinology*, 121(2), 249–251.
- Hoening, M., Hall, G., Ferguson, D., Jordan, K., Henson, M., Johnson, K., & O'Brien, T. (2000). A Feline Model of Experimentally Induced Islet Amyloidosis. *The American Journal of Pathology*, 157(6), 2143–2150.
- Hoening, M., McGoldrick, J. B., deBeer, M., Demacker, P. N. M., & Ferguson, D. C. (2006). Activity and tissue-specific expression of lipases and tumor-necrosis factor alpha in lean and obese cats. *Domestic animal endocrinology*, 30(4), 333–344.

- Hoening, M., Peterson, M. E., & Ferguson, D. C. (1992). Glucose tolerance and insulin secretion in spontaneously hyperthyroid cats. *Research in veterinary science*, 53(3), 338–341.
- Hoening, M., Reusch, C., & Peterson, M. E. (2000). Beta cell and insulin antibodies in treated and untreated diabetic cats. *Veterinary immunology and immunopathology*, 77(1-2), 93–102.
- Hoening, M., Thomaseth, K., Brandao, J., Waldron, M., & Ferguson, D. C. (2006). Assessment and mathematical modeling of glucose turnover and insulin sensitivity in lean and obese cats. *Domestic animal endocrinology*, 31(4), 373–389.
- IDEXX. (2010, Outubro). IDEXX Reference Laboratories Introduces the Spec fPL Test. Obtido Abril 14, 2013, de http://www.idexx.com/pubwebresources/pdf/en_us/smallanimal/reference-laboratories/spec-fpl-announce-diagnostic-update.pdf
- IDEXX. (2011a). Instruções do Kit de teste da lipase pancreática felina.
- IDEXX. (2011b, Abril). IDEXX Laboratories Introduces the SNAP ® fPLTM Test. Obtido Abril 13, 2013, de http://www.idexx.com/pubwebresources/pdf/en_us/smallanimal/snap/fpl/idexx-introduces-snap-fpl.pdf
- IDEXX. (2011c). IDEXX Snap fPL brochure. Obtido Abril 13, 2013, de http://www.kruuse.com/ecommerce/userfiles/kno/IDEXX_SNAP_fPL_brochure.pdf
- Jensen, K., Forcada, Y., Glanemann, B., Church, D., & Niessen, S. (2012). Physiology and diagnostic potential of serum ghrelin in cats with diabetes mellitus and hypersomatotropism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26b(6), 1519.
- Joshi, N., Caputo, G. M., Weitekamp, M. R., & Karchmer, A. W. (1999). Infections in Patients with Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, 341(25), 1906–1912.
- Karanja, N. D., Lutrin, F. J., Chang, Y. B., & Reber, H. A. (1990). Low dose dopamine protects against hemorrhagic pancreatitis in cats. *The Journal of surgical research*, 48(5), 440–443.
- Kienzle, E. (1993). Carbohydrate metabolism of the cat. 4. Activity of maltase, isomaltase, sucrase and lactase in the gastrointestinal tract in relation to age and diet¹. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 70(1-5), 89–96.
- Kimmel, S. E., Washabau, R. J., & Drobatz, K. J. (2001). Incidence and prognostic value of low plasma ionized calcium concentration in cats with acute pancreatitis: 46 cases (1996-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(8), 1105–1109.
- Kitchell, B., Strombeck, D., Cullen, J., & Harrold, D. (1986). Clinical and pathologic changes in experimentally induced acute pancreatitis in cats. *American journal of veterinary research*, 47(5), 1170–1173.
- Kley, S., Alt, M., Zimmer, C., Hoerauf, A., & Reusch, C. E. (2007). Evaluation of the low-dose dexamethasone suppression test and ultrasonographic measurements of the adrenal glands in cats with diabetes mellitus. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 149(11), 493–500.

- Kluger, E. K., Hardman, C., Govendir, M., Baral, R. M., Sullivan, D. R., Snow, D., & Malik, R. (2009). Triglyceride response following an oral fat tolerance test in Burmese cats, other pedigree cats and domestic crossbred cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 11(2), 82–90.
- Kooistra, H. S. (2010). Growth Hormone Disorders: Acromegaly and Pituitary Dwarfism. S.J., Ettinger & C.F., Feldman (Eds), *Textbook of veterinary Internal Medicine* (7.^a ed., Vols. 1-2, Vol. 2, pp. 1711 – 1713). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Kraus, M. S., Calvert, C. A., Jacobs, G. J., & Brown, J. (1997). Feline diabetes mellitus: a retrospective mortality study of 55 cats (1982-1994). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 33(2), 107–111.
- De Lange, M. S., Galac, S., Trip, M. R. J., & Kooistra, H. S. (2004). High urinary corticoid/creatinine ratios in cats with hyperthyroidism. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 18(2), 152–155.
- Larson, M. M., Panciera, D. L., Ward, D. L., Steiner, J. M., & Williams, D. A. (2005). Age-related changes in the ultrasound appearance of the normal feline pancreas. *Veterinary radiology & ultrasound: the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 46(3), 238–242.
- Lederer, R., Rand, J. S., Hughes, I. P., & Fleeman, L. M. (2003). Chronic or recurring medical problems, dental disease, repeated corticosteroid treatment, and lower physical activity are associated with diabetes in Burmese cats (pp. 1000–1000). Apresentado na 21st Annual ACVIM Forum, ACVIM. Obtido Maio 8, 2013, de <http://espace.library.uq.edu.au/view/UQ:99828>
- Lederer, R., Rand, J. S., Jonsson, N. N., Hughes, I. P., & Morton, J. M. (2009). Frequency of feline diabetes mellitus and breed predisposition in domestic cats in Australia. *The Veterinary Journal*, 179(2), 254–258.
- Lewitt, M. S., Hazel, S. J., Church, D. B., Watson, A. D., Powell, S. E., & Tan, K. (2000). Regulation of insulin-like growth factor-binding protein-3 ternary complex in feline diabetes mellitus. *The Journal of endocrinology*, 166(1), 21–27.
- Lien, Y.-H., Huang, H.-P., & Chang, P.-H. (2006). Iatrogenic hyperadrenocorticism in 12 cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42(6), 414–423.
- Link, K. R. J., Allio, I., Rand, J. S., & Eppler, E. (2013). The effect of experimentally induced chronic hyperglycaemia on serum and pancreatic insulin, pancreatic islet IGF-I and plasma and urinary ketones in domestic cat (*Felis felis*). *General and Comparative Endocrinology*. Obtido Maio 11, 2013, de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016648013002050>
- Link, K. R., & Rand, J. S. (2008). Changes in blood glucose concentration are associated with relatively rapid changes in circulating fructosamine concentrations in cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 10(6), 583–592.
- Little, C. J. L., & Gettinby, G. (2008). Heart failure is common in diabetic cats: findings from a retrospective case-controlled study in first-opinion practice. *The Journal of small animal practice*, 49(1), 17–25.
- Littler, R. M., Polton, G. A., & Brearley, M. J. (2006). Resolution of diabetes mellitus but not acromegaly in a cat with a pituitary macroadenoma treated with hypofractionated radiation. *The Journal of small animal practice*, 47(7), 392–395.

- Lund, E. (2011). Epidemiology of feline diabetes mellitus. *Veterinary Focus*, 21(1), 17–18.
- Maedler, K., Carr, R. D., Bosco, D., Zuellig, R. A., Berney, T., & Donath, M. Y. (2005). Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 90(1), 501–506.
- Marshall, R. D., Rand, J. S., & Morton, J. M. (2008). Glargine and protamine zinc insulin have a longer duration of action and result in lower mean daily glucose concentrations than lente insulin in healthy cats. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 31(3), 205–212.
- Marshall, R. D., Rand, J. S., & Morton, J. M. (2009). Treatment of newly diagnosed diabetic cats with glargine insulin improves glycaemic control and results in higher probability of remission than protamine zinc and lente insulins. *Journal of feline medicine and surgery*, 11(8), 683–691.
- Martin, G. J., & Rand, J. S. (2007). Control of diabetes mellitus in cats with porcine insulin zinc suspension. *The Veterinary record*, 161(3), 88–94.
- Mayer, M. N., Greco, D. S., & LaRue, S. M. (2006). Outcomes of pituitary tumor irradiation in cats. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 20(5), 1151–1154.
- McGeachin, R. L., & Akin, J. R. (1979). Amylase levels in the tissues and body fluids of the domestic cat (*Felis catus*). *Comparative biochemistry and physiology. B, Comparative biochemistry*, 63(3), 437–439.
- Mediagnost. (2009, Abril 1). IGF - I RIA - CT. Obtido Agosto 21, 2012, de http://www.mediagnost.de/content/e/pdf/igfr22_e.pdf
- Meij, B. P., Auriemma, E., Grinwis, G., Buijtel, J., & Kooistra, H. S. (2010). Successful treatment of acromegaly in a diabetic cat with transsphenoidal hypophysectomy. *Journal of feline medicine and surgery*, 12(5), 406–410.
- Meij, B. P., van der Vlugt-Meijer, R. H., van den Ingh, T. S., Flik, G., & Rijnberk, A. (2005). Melanotroph pituitary adenoma in a cat with diabetes mellitus. *Veterinary pathology*, 42(1), 92–97.
- Meij, B. P., van der Vlugt-Meijer, R. H., van den Ingh, T. S., & Rijnberk, A. (2004). Somatotroph and corticotroph pituitary adenoma (double adenoma) in a cat with diabetes mellitus and hyperadrenocorticism. *Journal of comparative pathology*, 130(2-3), 209–215.
- Meij, B. P., Voorhout, G., Van Den Ingh, T. S., & Rijnberk, A. (2001). Transsphenoidal hypophysectomy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in 7 cats. *Veterinary surgery: VS*, 30(1), 72–86.
- Moore, L. E., Biller, D. S., & Olsen, D. E. (2000). Hyperadrenocorticism treated with metyrapone followed by bilateral adrenalectomy in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(5), 691–694, 673.
- Müller, G., Ertl, J., Gerl, M., & Preibisch, G. (1997). Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *The Journal of biological chemistry*, 272(16), 10585–10593.

- Neiger, R., Witt, A. L., Noble, A., & German, A. J. (2004). Trilostane therapy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in 5 cats. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 18(2), 160–164.
- Nelson, R. W. (2008). Endocrine Disorders. R. W. Nelson & C. G. Couto (Eds.), *Small Animal Internal Medicine*, 4e (4th ed., Vol. 1). St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier.
- Nelson, R. W. (2010). Canine Diabetes Mellitus. S.J., Ettinger & C.F., Feldman (Eds), *Textbook of veterinary Internal Medicine* (7.^a ed., Vols. 1-2, Vol. 2, pp. 1796–1816). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Nelson, R. W., Griffey, S. M., Feldman, E. C., & Ford, S. L. (1999). Transient clinical diabetes mellitus in cats: 10 cases (1989-1991). *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 13(1), 28–35.
- Niessen, S. (2010). Feline acromegaly: an essential differential diagnosis for the difficult diabetic. *Journal of feline medicine and surgery*, 12(1), 15–23.
- Niessen, S. (2012). Personal communication. ECVIM-CA congress. Maastricht, Holanda.
- Niessen, S., Church, D. B., & Forcada, Y. (2013). Hypersomatotropism, acromegaly, and hyperadrenocorticism and feline diabetes mellitus. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 43(2), 319–350.
- Niessen, S., Forcada, Y., & Church, D. B. (2012). Serum type III procollagen propeptide: an alternative measure of growth hormone bioactivity in cats with diabetes mellitus and hypersomatotropism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(6), 1520.
- Niessen, S., Forcada, Y., Glanemann, B., & Church, D. (2011). Routine Screening of diabetic cats for acromegaly: overdue or overkill? *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 1489–1490.
- Niessen, S., Khalid, M., Petrie, G., & Church, D. B. (2007). Validation and application of a radioimmunoassay for ovine growth hormone in the diagnosis of acromegaly in cats. *The Veterinary record*, 160(26), 902–907.
- Niessen, S., Peterson, M. E., & Church, D. B. (2012). Acromegaly. C.T., Mooney & M.E., Peterson (Eds), *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* (4.^a ed., Vols. 1-1, Vol. 1, pp. 35–43). Gloucester: BSAVA.
- Niessen, S., Petrie, G., Gaudiano, F., Khalid, M., Smyth, J., Mahoney, P., & Church, D. B. (2007). Feline Acromegaly: An Underdiagnosed Endocrinopathy? *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(5), 899–905.
- O'Brien, T. D. (2002). Pathogenesis of feline diabetes mellitus. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 197(1–2), 213–219.
- Pancier, D. L., Thomas, C. B., Eicker, S. W., & Atkins, C. E. (1990). Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in cats: 333 cases (1980-1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 197(11), 1504–1508.
- Peterson, M. E. (2012). Feline hyperadrenocorticism. C.T., Mooney & M.E., Peterson (Eds), *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* (4.^a ed., pp. 190 – 198). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.

- Peterson, M. E., & Graves, T. K. (1988). Effects of low dosages of intravenous dexamethasone on serum cortisol concentrations in the normal cat. *Research in veterinary science*, 44(1), 38–40.
- Peterson, M. E., Melián, C., & Nichols, R. (2001). Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(4), 529–536.
- Peterson, M. E., Taylor, R. S., Greco, D. S., Nelson, R. W., Randolph, J. F., Foodman, M. S., Moroff, S. D., et al. (1990). Acromegaly in 14 cats. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 4(4), 192–201.
- Poitout, V., & Robertson, R. P. (2002). Minireview: Secondary beta-cell failure in type 2 diabetes--a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology*, 143(2), 339–342.
- Prahl, A., Guptill, L., Glickman, N. W., Tetrick, M., & Glickman, L. T. (2007). Time trends and risk factors for diabetes mellitus in cats presented to veterinary teaching hospitals. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 9(5), 351–358.
- Rand, J. (1999). Current understanding of feline diabetes: part 1, pathogenesis. *Journal of feline medicine and surgery*, 1(3), 143–153.
- Rand, J. (2012). Feline Diabetes Mellitus. C.T., Mooney & M.E., Peterson (Eds), *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* (4.^a ed., Vols. 1-1, Vol. 1). Gloucester: BSAVA.
- Rand, J., Bobbermien, L. M., Hendrikz, J. K., & Copland, M. (1997). Over representation of Burmese cats with diabetes mellitus. *Australian veterinary journal*, 75(6), 402–405.
- Rand, J., Kinnaird, E., Baglioni, A., Blackshaw, J., & Priest, J. (2002). Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 16(2), 123–132.
- Rand, J., & Marshall, R. (2004). Feline Diabetes Mellitus. C.T., Mooney & M.E., Peterson (Eds), *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* (3.^a ed., Vols. 1-1, Vol. 1). Gloucester: BSAVA.
- Reusch, C. (2010a). Feline Diabetes Mellitus. S.J., Ettinger & C.F., Feldman (Eds), *Textbook of veterinary Internal Medicine* (7.^a ed., Vols. 1-2, Vol. 2, pp. 1796–1816). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Reusch, C. (2010b). Feline diabetes mellitus: how relevant are acromegaly, hyperadrenocorticism and pancreatitis as underlying disorders? *Proceedings of the 35th World Small Animal Veterinary Congress* (www.ivis.org.). Geneve, Switzerland, 2-5 June.
- Reusch, C. (2011). Feline Diabetes Mellitus. *Veterinary Focus*, 21(1).
- Reusch, C., Kley, S., Casella, M., Nelson, R. W., Mol, J., & Zapf, J. (2006). Measurements of growth hormone and insulin-like growth factor 1 in cats with diabetes mellitus. *The Veterinary record*, 158(6), 195–200.

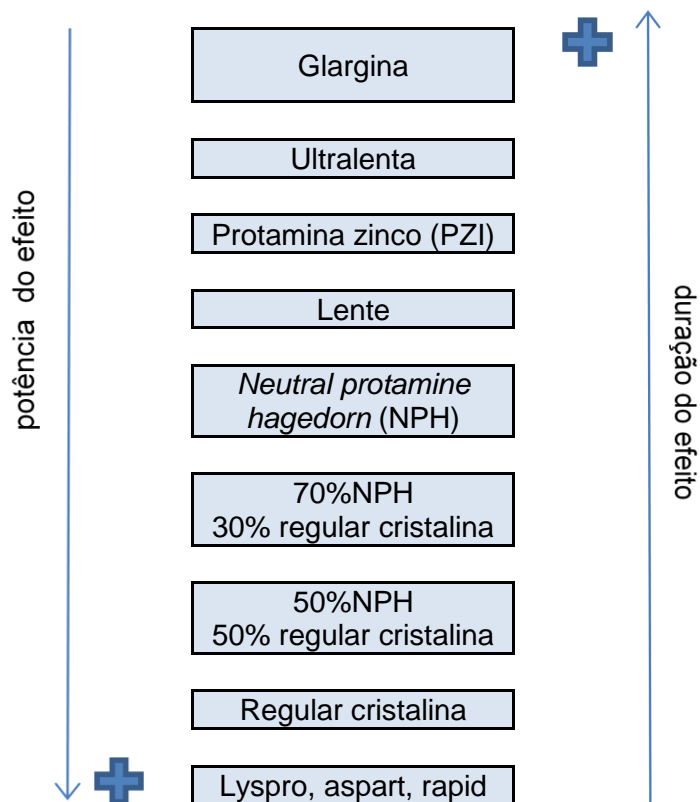
- Reusch, C., Robben, J. H., & Kooistra, H. S. (2010). Endocrine Pancreas. A., Rijnberk & H.S., Kooistra (Eds), *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats* (2.^a ed., pp. 155–179). Hanover: Schlütersche.
- Reusch, C., & Tomsa, K. (1999). Serum fructosamine concentration in cats with overt hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215(9), 1297–1300.
- Roomp, K., & Rand, J. (2009). Intensive blood glucose control is safe and effective in diabetic cats using home monitoring and treatment with glargine. *Journal of feline medicine and surgery*, 11(8), 668–682.
- Rossmeisl, J. H., Jr, Scott-Moncrieff, J. C., Siems, J., Snyder, P. W., Wells, A., Anothayanontha, L., & Oliver, J. W. (2000). Hyperadrenocorticism and hyperprogesteronemia in a cat with an adrenocortical adenocarcinoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 36(6), 512–517.
- Rucinsky, R., Cook, A., Haley, S., Nelson, R., Zoran, D. L., Poundstone, M., & American Animal Hospital Association. (2010). AAHA diabetes management guidelines. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 46(3), 215–224.
- Salehi, F., Cohen, S., Syro, L. V., Uribe, H., Horvath, E., Kovacs, K., & Asa, S. L. (2006). Plurihormonality in pituitary adenomas associated with acromegaly. *Endocrine pathology*, 17(3), 291–296.
- Santalucía, T., Boheler, K. R., Brand, N. J., Sahye, U., Fandos, C., Viñals, F., Ferré, J., et al. (1999). Factors Involved in GLUT-1 Glucose Transporter Gene Transcription in Cardiac Muscle. *Journal of Biological Chemistry*, 274(25), 17626–17634.
- Saunders, H. M., VanWinkle, T. J., Drobatz, K., Kimmel, S. E., & Washabau, R. J. (2002). Ultrasonographic findings in cats with clinical, gross pathologic, and histologic evidence of acute pancreatic necrosis: 20 cases (1994-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(12), 1724–1730.
- Scarlett, J. M., & Donoghue, S. (1998). Associations between body condition and disease in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(11), 1725–1731.
- Schenck, P. A., & Chew, D. J. (2012). Investigation of hypercalcaemia and hypocalcaemia. C.T., Mooney & M.E., Peterson (Eds), *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* (4.^a ed., Vols. 1-1, Vol. 1, pp. 221–233). Gloucester: BSAVA. Obtido Agosto 6, 2013, de <http://librairie.vetbooks.fr/bsava-manual-of-canine-and-feline-endocrinology-4th-edition-editions-wiley-blackwell-9781905319282,fr,4,WB152.cfm>
- Schmidt, J., Fernández-del Castillo, C., Rattner, D. W., Lewandrowski, K. B., Messmer, K., & Warshaw, A. L. (1993). Hyperoncotic ultrahigh molecular weight dextran solutions reduce trypsinogen activation, prevent acinar necrosis, and lower mortality in rodent pancreatitis. *American journal of surgery*, 165(1), 40–44; discussion 45.
- Schwedes, C. S. (1997). Mitotane (o,p'-DDD) treatment in a cat with hyperadrenocorticism. *The Journal of small animal practice*, 38(11), 520–524.
- Schweighauser, A., Gaschen, F., Steiner, J., Allenspach, K., Francey, T., & Gaschen, L. (2009). Evaluation of endosonography as a new diagnostic tool for feline pancreatitis. *Journal of feline medicine and surgery*, 11(6), 492–498.
- Scott-Moncrieff, J. C. (2010). Insulin resistance in cats. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 40(2), 241–257.

- Skelly, B. J., Petrus, D., & Nicholls, P. K. (2003). Use of trilostane for the treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in a cat. *The Journal of small animal practice*, 44(6), 269–272.
- Slingerland, L. I., Fazilova, V. V., Plantinga, E. A., Kooistra, H. S., & Beynen, A. C. (2009). Indoor confinement and physical inactivity rather than the proportion of dry food are risk factors in the development of feline type 2 diabetes mellitus. *Veterinary journal* (London, England: 1997), 179(2), 247–253.
- Slingerland, L. I., Voorhout, G., Rijnberk, A., & Kooistra, H. S. (2008). Growth hormone excess and the effect of octreotide in cats with diabetes mellitus. *Domestic animal endocrinology*, 35(4), 352–361.
- Sloth, C. (1992). Practical management of obesity in dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*, 33(4), 178–182.
- Starkey, S. R., Tan, K., & Church, D. B. (2004). Investigation of serum IGF-I levels amongst diabetic and non-diabetic cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 6(3), 149–155.
- Stefan, N., & Stumvoll, M. (2002). Adiponectin--its role in metabolism and beyond. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*, 34(9), 469–474.
- Steiner, J. M., & Williams, D. A. (1999). Feline exocrine pancreatic disorders. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 29(2), 551–575.
- Swift, N. C., Marks, S. L., MacLachlan, N. J., & Norris, C. R. (2000). Evaluation of serum feline trypsin-like immunoreactivity for the diagnosis of pancreatitis in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(1), 37–42.
- Tanaka, A., Inoue, A., Takeguchi, A., Washizu, T., Bonkobara, M., & Arai, T. (2005). Comparison of expression of glucokinase gene and activities of enzymes related to glucose metabolism in livers between dog and cat. *Veterinary research communications*, 29(6), 477–485.
- Thompson, M. D., Taylor, S. M., Adams, V. J., Waldner, C. L., & Feldman, E. C. (2002). Comparison of glucose concentrations in blood samples obtained with a marginal ear vein nick technique versus from a peripheral vein in healthy cats and cats with diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(3), 389–392.
- Tschuor, F., Zini, E., Schellenberg, S., Wenger, M., Boretti, F. S., & Reusch, C. E. (2012). Evaluation of four methods used to measure plasma insulin-like growth factor 1 concentrations in healthy cats and cats with diabetes mellitus or other diseases. *American Journal of Veterinary Research*, 73(12), 1925–1931.
- Unger, R. H., & Grundy, S. (1985). Hyperglycaemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implications for the management of diabetes. *Diabetologia*, 28(3), 119–121.
- Verbrugghe, A., Hesta, M., Daminet, S., & Janssens, G. P. J. (2012). Nutritional modulation of insulin resistance in the true carnivorous cat: a review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 52(2), 172–182.
- Walder, K., Filippis, A., Clark, S., Zimmet, P., & Collier, G. R. (1997). Leptin inhibits insulin binding in isolated rat adipocytes. *The Journal of endocrinology*, 155(3), R5–7.

- Washabau, R. J. (2010). Feline Pancreatic Disease. S.J., Ettinger & C.F., Feldman (Eds), Textbook of veterinary Internal Medicine (7.^a ed., Vols. 1-2, Vol. 2, pp. 1796–1816). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Washizu, T., Tanaka, A., Sako, T., Washizu, M., & Arai, T. (1999). Comparison of the activities of enzymes related to glycolysis and gluconeogenesis in the liver of dogs and cats. *Research in veterinary science*, 67(2), 205–206.
- Weaver, K. E., Rozanski, E. A., Mahony, O. M., Chan, D. L., & Freeman, L. M. (2006). Use of glargine and lente insulins in cats with diabetes mellitus. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 20(2), 234–238.
- Weiss, D. J., Gagne, J. M., & Armstrong, P. J. (1996). Relationship between inflammatory hepatic disease and inflammatory bowel disease, pancreatitis, and nephritis in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209(6), 1114–1116.
- Wess, G., & Reusch, C. (2000a). Assessment of five portable blood glucose meters for use in cats. *American journal of veterinary research*, 61(12), 1587–1592.
- Wess, G., & Reusch, C. (2000b). Capillary blood sampling from the ear of dogs and cats and use of portable meters to measure glucose concentration. *The Journal of small animal practice*, 41(2), 60–66.
- Widdison, A. L., Alvarez, C., Chang, Y. B., Karanjia, N. D., & Reber, H. A. (1994). Sources of pancreatic pathogens in acute pancreatitis in cats. *Pancreas*, 9(4), 536–541.
- Widdison, A. L., Karanjia, N. D., & Reber, H. A. (1994). Routes of spread of pathogens into the pancreas in a feline model of acute pancreatitis. *Gut*, 35(9), 1306–1310.
- Williams, D. L., & Heath, M. F. (2006). Prevalence of feline cataract: results of a cross-sectional study of 2000 normal animals, 50 cats with diabetes and one hundred cats following dehydrational crises. *Veterinary ophthalmology*, 9(5), 341–349.
- Williams, J. M., Panciera, D. L., Larson, M. M., & Werre, S. R. (2013). Ultrasonographic Findings of the Pancreas in Cats with Elevated Serum Pancreatic Lipase Immunoreactivity. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*.
- Xenoulis, P. G., & Steiner, J. M. (2008). Current concepts in feline pancreatitis. *Topics in companion animal medicine*, 23(4), 185–192.
- Xenoulis, P. G., & Steiner, J. M. (2012). Canine and feline pancreatic lipase immunoreactivity. *Veterinary clinical pathology / American Society for Veterinary Clinical Pathology*, 41(3), 312–324.
- Zini, E., Moretti, S., Tschuor, F., & Reusch, C. E. (2009). Evaluation of a new portable glucose meter designed for the use in cats. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 151(9), 448–451.
- Zini, E., Osto, M., Franchini, M., Guscelli, F., Donath, M. Y., Perren, A., Heller, R. S., et al. (2009). Hyperglycaemia but not hyperlipidaemia causes beta cell dysfunction and beta cell loss in the domestic cat. *Diabetologia*, 52(2), 336–346.
- Zoran, D. L. (2006). Pancreatitis in cats: diagnosis and management of a challenging disease. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42(1), 1–9.

V ANEXOS

Anexo 1: categorização dos diferentes tipos de apresentações comerciais de insulina de acordo com a sua potência e duração da ação (adaptado de Nelson, 2008).

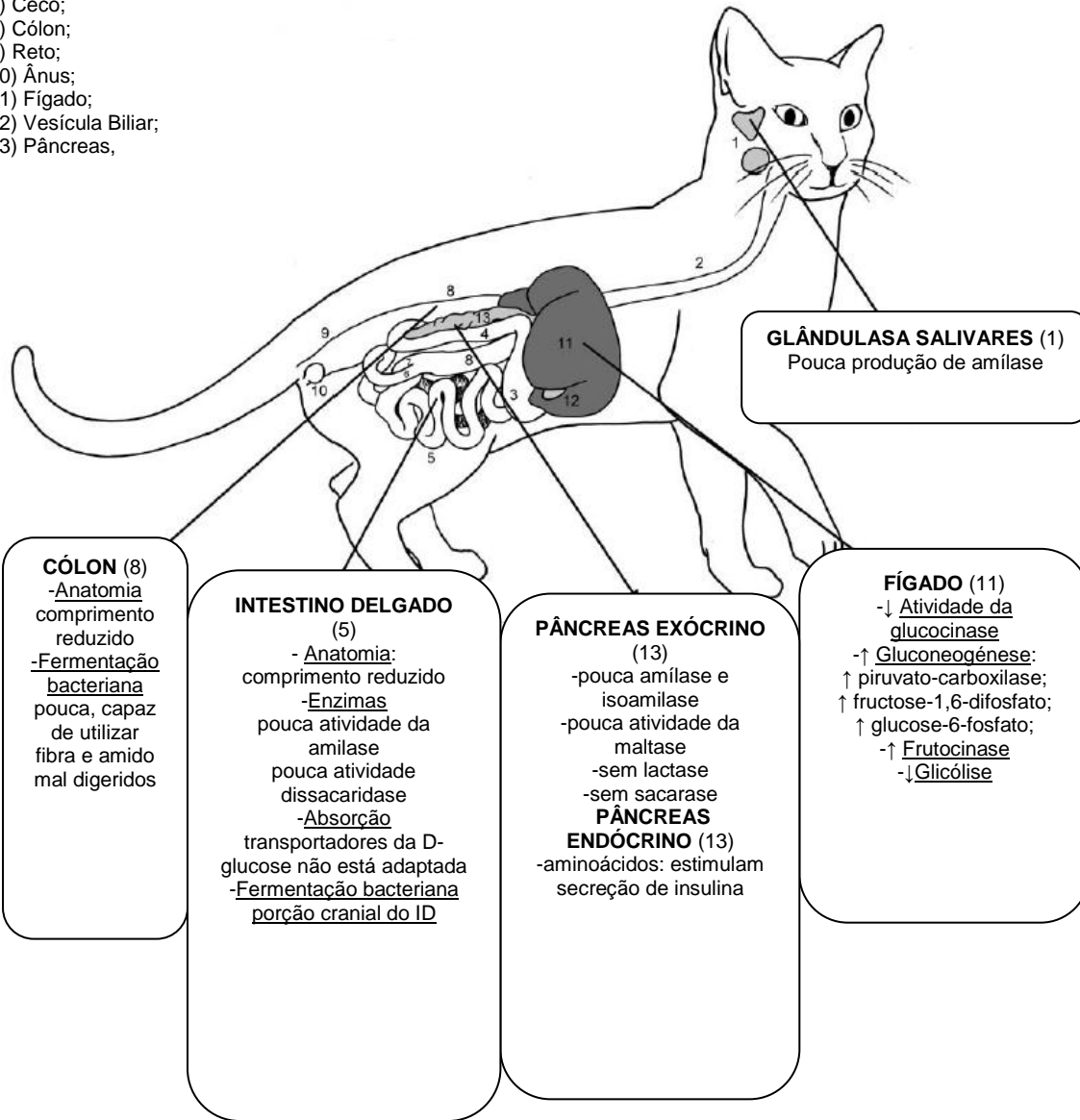


Anexo 2: protocolo de insulino-terapia recomendado por Rand (2012).

Varição da Glucose sanguínea	Recomendação
Insulina lente (Caninsulin®)	
Usar dose inicial de 0,5 UI/kg BID se a glicémia for >360 mg/dL e 0,25 UI/kg BID se a glicémia for < 360mg/dL (não aumentar a dose na primeira semana).	
Se o nadir for <54 mg/dL.	Reduzir a dose em 50%.
Se o nadir da glicémia for entre 54 e 90 mg/dL.	Reduzir dose em 1 UI se existirem sinais de mau controlo glicémico; manter dose se sinais de bom controlo glicémico.
Se o nadir da glicémia for entre 90 e 162 mg/dL.	Manter a dose de insulina.
Se o nadir da glicémia for entre >180 mg/dL.	Aumentar a dose em 1 UI.
Se o nadir da glicémia ocorrer até 3 horas após a administração da insulina ou se a glicémia retomar a valores basais em 8 horas.	Alterar para insulina de ação lenta (glargina, detemir ou PZI).
Se o nadir da glicémia ocorrer 8 ou mais horas depois da administração da insulina.	Uma administração de insulina pode ser utilizada SID ou, idealmente, deve ser reduzida a dose e permanecer BID.
Glargina (Lantus®) ou Detemir	
Usar dose inicial de 0,5 UI/kg de peso vivo BID se a glicémia for >360 mg/dL e 0,25 UI/kg BID se a glicémia for <360mg/dL. Nunca aumentar a dose na primeira semana, a não ser que haja uma resposta mínima, contudo a dose pode ser diminuída se necessário. Monitorizar a resposta à terapêutica nos primeiros 3 dias. Se não ocorrer monitorização na primeira semana, começar com 1 UI/gato BID.	
Se a glicémia antes da administração de insulina for >216 mg/dL o nadir não deve estar em hipoglicémia ou se o nadir for >180 mg/dL.	Aumentar a dose em 0,25 UI/kg, dependendo da gravidade da hiperglicémia e da dose total de insulina.
Se a glicémia antes da administração de insulina estiver entre 180 e 216 mg/dL ou se o nadir estiver entre o 90 e 162 mg/dL.	Manter a dose.
Se a glicémia antes da administração de insulina estiver entre 198 e 252 mg/dL ou se o nadir estiver entre o 54 e 72 mg/dL.	Utilizar o nadir da glicémia, ingestão de água, glicosúria e a próxima glicémia antes da insulina para determinar se a dose deve ser diminuída ou mantida.
Se a glicémia antes da administração de insulina estiver <180 mg/dL ou se o nadir for <54 mg/dL.	Reduzir a dose em 0,5-1 UI ou, se a dose total for de 0,5-1 UI SID, parar a insulina e verificar a possibilidade de remissão da DMF.
Se existirem sinais de hipoglicémia.	Reduzir a dose em 50%.
<i>Se não existirem registos da glicémia</i>	
Se a ingestão de água for <20 ml/kg com comida húmida ou ≤60 ml/kg com comida seca.	Manter a dose de insulina.
Se a ingestão de água for >20 ml/kg com comida húmida ou for > 60 ml/kg com comida seca.	Aumentar a dose de insulina em 0,5 a 1 UI.
Se a glicosúria for >3+ (escala de 0 a 4+).	Aumentar a dose de insulina em 0,5 a 1 UI.
Se não existir glicosúria.	Diminuir a dose de insulina até 0,5-1 UI SID, depois considerar remissão da DMF.

Anexo 3: adaptações fisiológicas e anatómicas da digestão dos CH por parte dos felídeos. Comparação com parâmetros do Homem e canídeos (adaptado de Verbrugge et al., 2012).

- 1) Glândulas salivares;
- 2) Esófago;
- 3) Estômago;
- 4) Duodeno;
- 5) Intestino Delgado;
- 6) Ílio;
- 7) Ceco;
- 8) Cólon;
- 9) Reto;
- 10) Ânus;
- 11) Fígado;
- 12) Vesícula Biliar;
- 13) Pâncreas,



Anexo 4: hipoglicemiantes orais, sua ação terapêutica e locais preferências de atuação (adaptado de Reusch, 2010a).

	Ação terapêutica	Local central de ação
<u>Classes aprovadas para utilização em Medicina Humana</u>		
Sulfonilureias	↑ a secreção de insulina	Células-β
Meglitinidas	↑ a secreção de insulina	Células-β
Biguanidas	↓ a gluconeogênese hepática ↑ a sensibilidade à insulina	Fígado; músculo; tecido adiposo
Tiazolidinedionas	↑ a sensibilidade à insulina	Músculo; tecido adiposo
Inibidores da α-Glucosidase	Atrasa absorção dos CH	Intestinos
<u>Outros agentes (eclétricos)</u>		
Metais de transição (vanádio e crómio)	Variados, melhora a ação da insulina	Recetores de insulina; cascata de sinalização da insulina; transportadores de glucose
Análogos da incretina como os análogos do péptido-1 semelhante à glucagina (GPL-1)	Inibe secreção de glucose e estimula libertação de insulina glucose-dependente	Ilhéus de <i>Langerhans</i>
Análogos da amilina	Atrasa esvaziamento gástrico; inibe secreção de glucagina; aumenta a saciedade	Cérebro, ilhéus de <i>Langerhans</i>

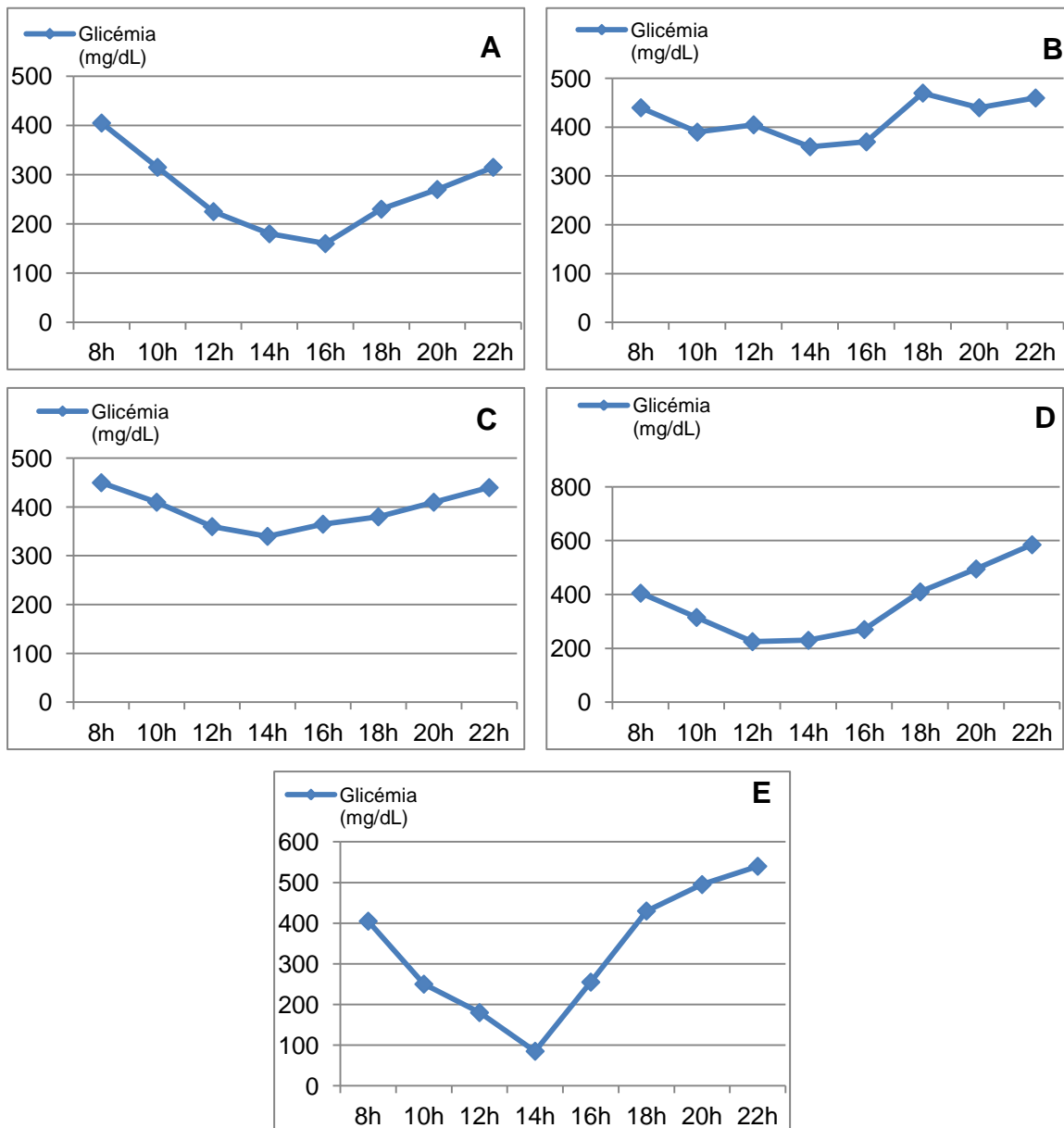
Anexo 5: protocolo para manejo do gato diabético (adaptado de Reusch, 2010a).

Primeira consulta (momento do diagnóstico de DMF)
<ul style="list-style-type: none">• Diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> (glicosúria, hiperglicemia, frutossamina elevada)• Cessar a fármacos diabetogénicos• Iniciar insulina de intermédia ou longa-ação (Caninsulin[®]/Lantus[®]): 1 a 2 UI/gato BID• Tratamento das afeções concomitantes (IRC, ITU, estomatite/gengivite)• Dar instruções precisas aos donos (de preferência escritas)
Reavaliação 1 semana pós-diagnóstico
<ul style="list-style-type: none">• O proprietário deve administrar comida e a insulina em casa e depois trazer o animal à consulta• Anamnese, Exame físico; Pesar o paciente• Elaborar uma CGS com doseamento da glicémia a cada 1/2 horas; Frutossamina• Se necessário reajustar a dose de insulina de 0,5 a 1U/injeção• Diminuir a dose em 50% se existir efeito de Somogyi
Reavaliação 3 semana pós-diagnóstico
<ul style="list-style-type: none">• Repetir todos os passos da <i>reavaliação 1 semana pós-diagnóstico</i>• Introduzir a monitorização em casa ao dono e todos os aspetos técnicos (colheita de sangue, utilização de glucómetro)• Aconselhar o dono a realizar no mínimo 2 doseamentos de glicémia/semana e CGS/mês
Reavaliação 6 a 8 semanas após diagnóstico
<ul style="list-style-type: none">• Repetir todos os passos constantes da <i>reavaliação 1 semana pós-diagnóstico</i>• Se a glicémia próxima da administração de insulina for de 180-270 mg/dL e a frutossamina 350 a 450µmol/L, a CGS pode não ser efetuada• Testar se o gato possuir sinais de típicos de doença concomitante (acromegalia, pancreatite e HAC)• Procurar avaliar e corrigir a técnica do proprietário tanto na administração de insulina como na monitorização em casa.
Reavaliação 10 a 12 semanas após o diagnóstico
Reavaliação a cada 4 meses
Objetivos terapêuticos
<ul style="list-style-type: none">• Resolução dos sinais clínicos, nomeadamente: PU,PD e PF e normalização do peso vivo• Glicémia com nadir até 90 mg/dL e zénite (antes da administração de insulina) até 270 mg/dL• Frutossamina entre os 350-450 µmol/L (tendo em consideração que este é o parâmetro menos importante para o controlo metabólico da DMF)

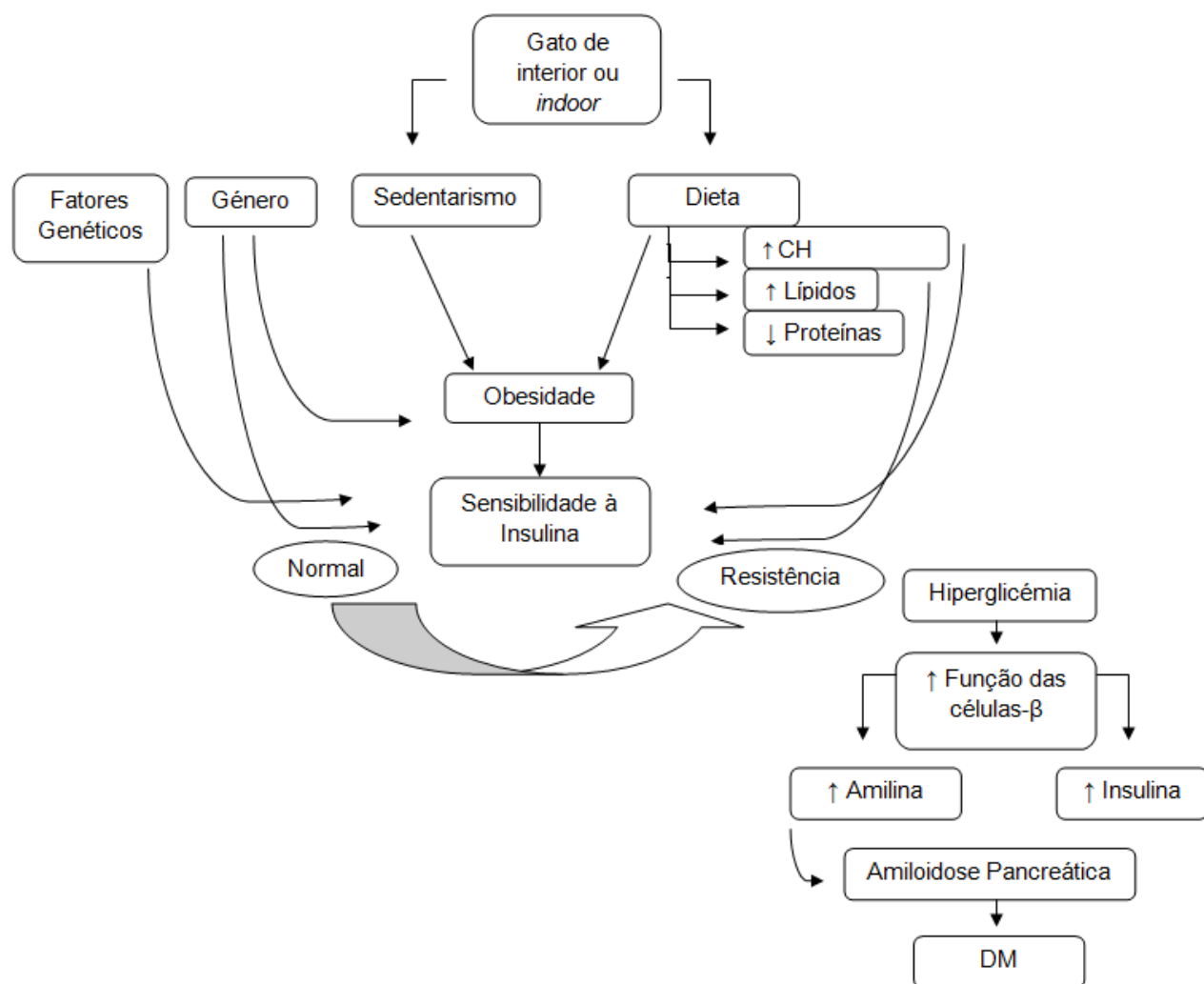
Anexo 6: potenciais fatores indutores de uma DMF instável e mal controlada (adaptada de Gunn-Moore & Reed, 2012).

Falhas na Aderência a um Regime Consistente
Altura variável nas injeções de insulina Atura variável das refeições
Dieta Variável
Trocar com frequência (exagerada) de dieta Excesso de ingestão de comida Escassez de ingestão de comida Inexistência de alterações nos requerimentos calóricos
Insulina Inativa
Fora do prazo de validade Mal armazenada (frasco deve estar refrigerado e na vertical) Agitada de modo excessivo Agitada de modo incompleto
Injeção Mal Executada
Seringa inapropriada (0,5ml ou 1ml) Doses de insulina variáveis Diluição de insulina Injeção permanentemente no mesmo local
Deficiente Absorção Subcutânea
Dose de Inapropriada de Insulina
Sobredosagem, levando ao efeito de <i>Somogyi</i> Subdosagem
Anticorpos Anti-insulina (mais comum com a PZI)
Monitorização Deficiente pelo Proprietário
Hiperglicémia de Stress
Doença Concomitante
Medicação diabetogénica (glucocorticóides, progestagénicos, etc.)

Anexo 7: CGS em gatos com DM. (a) CGS representativa de uma correta resposta à insulina; (b) CGS representativa de uma resposta mínima à administração de insulina por insulino-resistência ou hiperglicémia de *stress*; (c) CGS representativa de uma resposta inadequada à insulina; (d) CGS representativa de uma resposta adequada mas durante um período insuficiente de tempo; (e) CGS representativa de um efeito de *Somogyi*, com uma hiperglicémia precedida por uma hipoglicémia (original de Gunn-Moore & Reed, 2012).



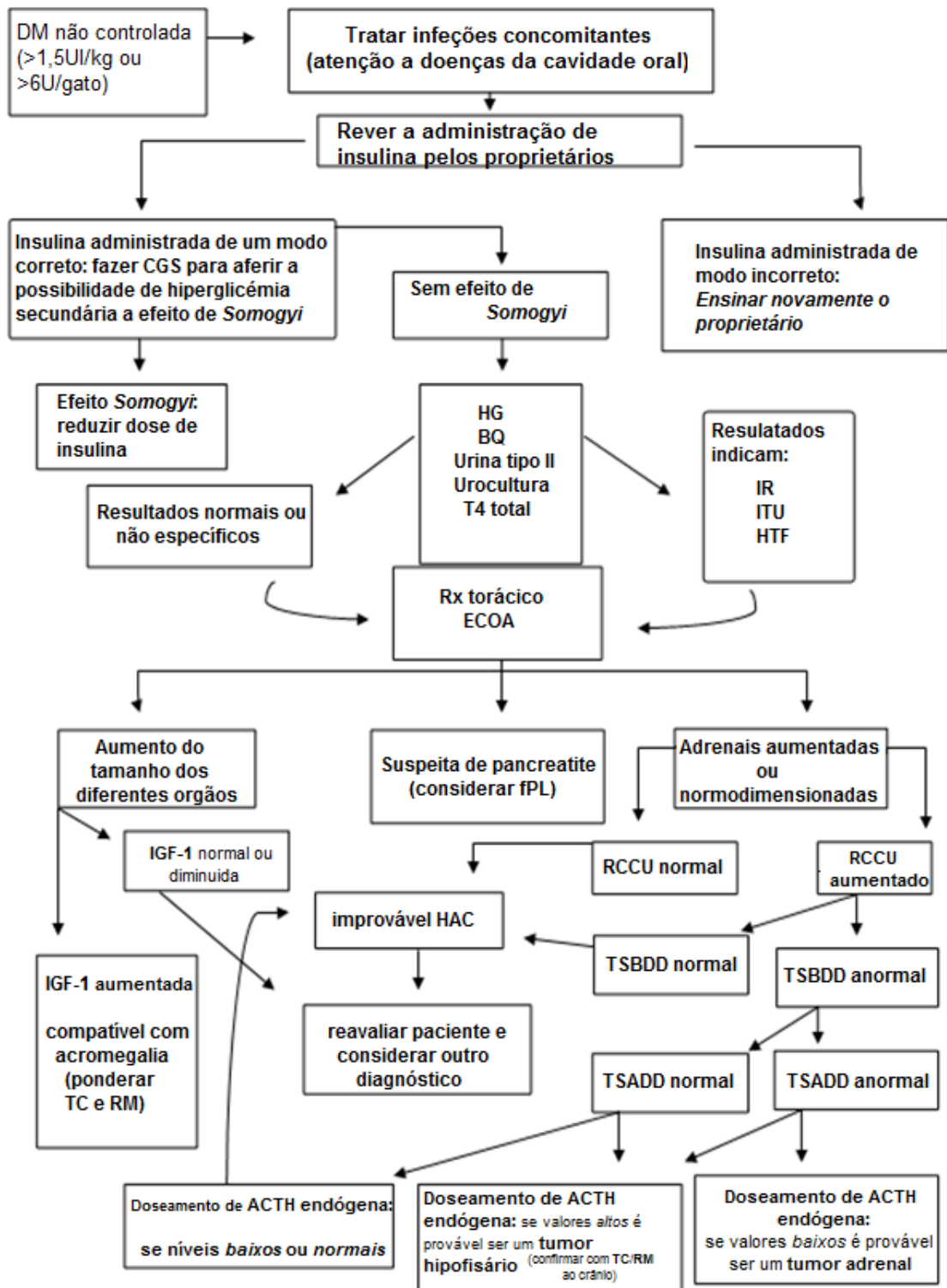
Anexo 8: causas e consequências de insulino-resistência em gatos (adaptado de Verbrughe et al., 2012).



Anexo 9: mecanismos da insulino-resistência secundária à produção e secreção hormonal (adaptado de Scott-Moncrieff, 2010).

Hormonas	Mecanismo de insulino-resistência	Doença concomitante
1. Glucocorticóides	<ul style="list-style-type: none"> ↑ da gluconeogénese hepática ↑ da glucagina e dos ácidos gordos livres ↓ do uso da glucose nos tecidos ↓ da afinidade dos recetores de insulina ↓ número e da afinidade dos transportadores de glucose 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Stress</i> HAC Administração exógena
2. Progestagénios/P4	<ul style="list-style-type: none"> ↓ dos ligandos de insulina ↓ do transporte de glucose nos tecidos 	<ul style="list-style-type: none"> Diestro/gravidez Administração exógena Tumor funcional na adrenal
3. GH	<ul style="list-style-type: none"> ↓ do número dos recetores de insulina Inibição do transporte de glucose ↓ do uso de glucose ↑ da gluconeogénese ↑ da lipólise Defeito nos recetores pós-insulina nos tecidos periféricos 	<ul style="list-style-type: none"> Acromegalia
4. Glucagina	<ul style="list-style-type: none"> Ativação da gluco-genólise hepática ↑ produção hepática de glucose ↑ lipólise 	<ul style="list-style-type: none"> Infeções bacterianas Pancreatite Trauma ICC IR Glucaginoma
5. Hormonas tiroideias	<ul style="list-style-type: none"> ↓ da síntese e secreção de insulina Ligação da insulina aos recetores enfraquecida Defeito nos pós-recetores ↑ desproporcional da secreção de pró-insulina 	<ul style="list-style-type: none"> Hipertiroidismo
6. Epinefrina	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Gluconeogénese hepática e renal ↓ do uso de glucose ↓ da secreção de insulina ↑ da secreção da glucagina Mobilização de precursores gluconeogénicos 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Stress</i> Feocromocitoma

Anexo 10: algoritmo de abordagem diagnóstica à insulino-resistência (adaptado de Graves, 2010).



Anexo 11: doenças concomitantes à DMF, que podem resultar em insulino-resistência (Feldman & Nelson, 2004; Goossens et al., 1998; Gunn-Moore & Reed, 2012).

- Infecções - ITU (12-14%) ou estomatites;
- Doença pancreática - pancreatite aguda ou crónica (6-50%), adenocarcinoma (19%) e insuficiência pancreática exócrina (4%);
- Hipertiroidismo (9-29%);
- Hipersomatotropismo (14-19%);
- Hiperadrenocorticism (14-17%);
- Doença Renal (15-33%);
- Doença Hepática (2-10%);
- IBD (3%);
- Neoplasia (2-9%);
- ICC (até 15%);
- Complexo granuloma eosinofílico (3%);
- Asma (2%);
- Doença imunomediada (2%);
- FIV (2%).

Anexo 12: sinais clínicos mais comuns no HSF e momento em que surgem no desenvolvimento da doença (adaptado de Niessen et al., 2013).

Poliúria/polidipsia	estadio precoce e tardio
Polifagia (por vezes extrema)	estadio precoce e tardio
Aumento de peso	estadio precoce e tardio
Renomegália	estadio precoce e tardio
Hepatomegália	estadio precoce e tardio
Murmúrio cardíaco sistólico	estadio precoce e tardio
Posição plantígrada (melhoria do controlo glicémico)	estadio precoce e tardio
Prognatismo inferior	usualmente em estadios mais tardio
Cabeça e linhas faciais largas e grandes	usualmente em estadios mais tardio
Estridor respiratório	usualmente em estadios mais tardio

Anexo 13: quadro síntese sobre os diferentes exames passíveis de serem executados para o diagnóstico de HSF (original de Niessen et al., 2013).

Teste	Protocolo	Interpretação	Sensibilidade	Especificidade
IGF-1	Colher amostras após 8 S de insulino-terapia ou alternativamente colher 1 amostra antes de iniciar a insulino-terapia e outra após 8 s de insulino-terapia	>1000 ng/mL; suspeito de HS, fazer TC/RM <1000 ng/mL; não é suspeito de HS; mas repetir se <8 s de insulino-terapia	****	**
GH	Colher amostra de manhã (em jejum) e antes da primeira toma de insulina	>10 ng/mL; suspeito de HS, fazer IGF1/TC/RM <10 ng/mL; não é suspeito de HS	****	**
IGF-1 + GH	Como foi descrito anteriormente	Como foi descrito anteriormente	****	***
PPIII	Colheita aleatória das amostras	>8 ng/mL, suspeito de HS, fazer IGF-1 /GH/TC/RM	***	***
Teste de Supressão de Glucose	1. Colher amostra de manhã (em jejum) e antes da primeira toma de insulina 2. Administrar 1g/kg de glucose IV (diluído em água esterilizada, 1:1) 3. GH sérica aos 30, 60 e 90 minutos após ponto 2	Os dados existentes até hoje são insuficientes para uma correta interpretação deste teste	-	-
Grelina	Colher amostra de manhã (em jejum) e antes da primeira toma de insulina	Os dados existentes até hoje são insuficientes para uma correta interpretação deste teste	-	-

Legenda: Os asteriscos (*) indicam o grau de sensibilidade e especificidade: * baixa sensibilidade/especificidade; ***** sensibilidade/especificidade bastante elevada.

Anexo 14: fatores relacionados com a etiologia da pancreatite felina (adaptado de Armstrong & Williams, 2012; Caney, 2013; Xenoulis & Steiner, 2008).

-Fatores genéticos

Doméstico de pelo curto

Siamês

-Agentes infecciosos

Toxoplasma

Eurytrema procyonis (pâncreas)

Amphimerus pseudofelineus (fígado)

Calicivirus felino (estirpe virulenta)

Parvovírus felino

Herpesvírus felino

PIF (Coronavírus felino)

E. coli

Enterococcus hirae

-Outros fatores

DMF

Doença do trato biliar (colangite, obstrução)

IBD

Obstrução do ducto pancreático (ex: neoplasia)

IR

Neoplasia

Hipóxia, isquemia e hipotensão

Trauma (ex: acidente de viação ou cirúrgico)

Intoxicação por organofosforados

Hipercalcemia

Drogas (ex: Aspirina[®], reações idiossincráticas de fármacos e intoxicação por organofosforados)

Anexo 15: quadro comparativo entre os sinais clínicos de um gato com HS e HAC (adaptado de Niessen et al., 2013; Scott-Moncrieff, 2010).

	HS	HAC
Gênero	90% Machos	60% Fêmeas
Peso	Frequente manutenção ou ganho de peso	Frequente perda de peso
Pele	Ausência de sintomas dermatológicos (pode apenas denotar pelo menos cuidado)	Frequente sintomatologia dermatológica
Músculo	Massa muscular normal	Atrofia da massa muscular
Articulações	Artropatia ocasional	Sem alterações articulares
Estado-geral	Raro mau-estado generalizado	Frequente mau-estado generalizado
Infeções Secundárias	Alguma predisposição a infecções secundárias devido à DM	Grande predisposição a infecções secundárias (ITU, infecções respiratórias e abscessos cutâneos) devido à DM e HAC
Insulina	Insulino-resistência extrema	Insulino-resistência moderada
DM	DM raramente ausente	DM pode, por vezes, não estar presente
Rx torácico	Cardiomegália	Sem alterações
ECO	Renomegália e hepatomegália	Frequentemente adrenalomegália ou massa na adrenal; raramente hepatomegália
IGF-1	IGF-1 elevada	IGF-1 normal

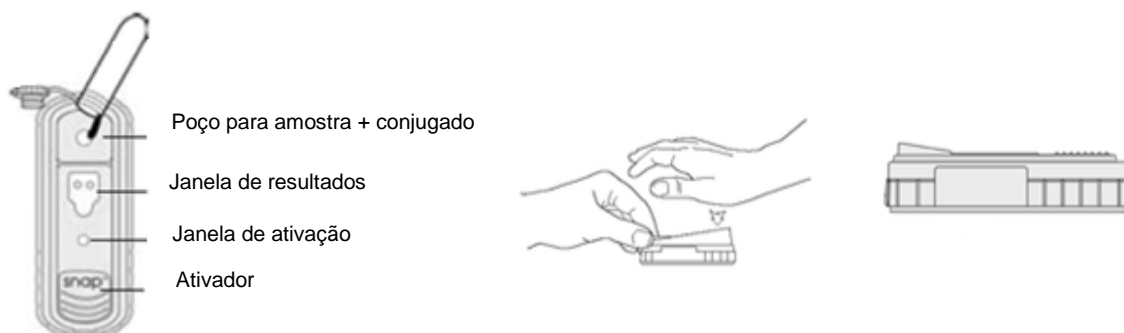
Anexo 16: sumário dos testes para diagnóstico de HACF e testes para diferenciação entre HAC primário e secundário (adaptado de Graves, 2010; Peterson, 2012).

Teste	Protocolo do teste
Testes para Diagnóstico	
Teste de estimulação com ACTH	Colher sangue para dosear cortisol basal (T0). De seguida administrar ACTH sintético (Synacthen®) 125µg/gato, IV. Colher sangue uma hora após a administração e dosear cortisol (T1).
Teste de supressão de baixa dose de dexametasona (TSBDD)	Colher sangue para dosear cortisol basal (T0). Administrar 0,1mg/kg IV de dexametasona. Colher sangue para dosear cortisol 4h (T1) e 8h (T2) após a administração.
Rácio Cortisol/Creatinina urinária (RCCU)	Donos colhem uma amostra de urina em casa, entregando-a no veterinário para ser analisada.
Combinação do TSBDD com o teste de estimulação com ACTH	Colher sangue para dosear cortisol basal. Administrar dexametasona (0,1mg/kg IV). Colher sangue para doseamento do cortisol 4 h após a administração. Imediatamente após esta colheita administrar ACTH exógeno (125µg/gato, IV). Colher sangue 1h depois desta administração para doseamento de cortisol pós ACTH.
Teste para discriminar HAC1° de HAC2°	
Teste de supressão de alta dose de dexametasona (TSADD)	Colher sangue para dosear cortisol basal (T0). Administrar dexametasona (1mg/kg IV) Colher sangue para dosear cortisol 4h (T1) e 8h (T2) após a administração.
Combinação do TSADD com RCCU	O dono recolhe primeiro a urina de dois dias seguidos para dosear RCCU. No segundo dia, após a colheita de urina, administra 3 tomas de dexametasona (0,1mg/kg PO) às 8h, 16h e 24h. No dia seguinte recolhe a urina às 8h para determinação do RCCU pós-dexametasona.
Dosear ACTH endógena	Colher sangue para tubo de vidro revestido de silicone ou de plástico com EDTA. As amostras devem ser colocadas imediatamente em gelo e o plasma separado por centrifuga de frio. Colocar o plasma em tubo de plástico. O plasma deve ser armazenado e enviado sempre em gelo, de modo a estar congelado até ser processado.
Ecografia abdominal	Bastante dependente da qualidade do equipamento e experiência do operador.

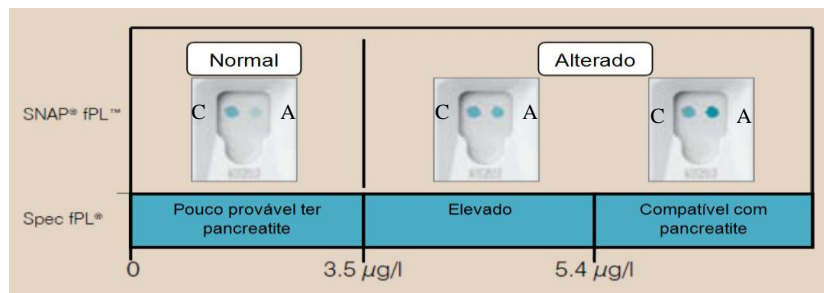
Anexo 17: tabela original sobre os diferentes tratamentos médicos descritos para o HACF, mecanismo de ação, protocolo, vantagens e inconvenientes (dados de Boag et al., 2004, 2004; Daley et al., 1993; Moore et al., 2000; Niessen et al., 2013; Peterson, 2012; Schwedes, 1997; Skelly et al., 2003).

Fármaco	Protocolo	Vantagens/inconvenientes
Trilostano/Vetoryl® (inibe a 3β-hidroxisteroide desidrogenase)	<ol style="list-style-type: none"> 4,2 a 13,6 mg/kg SID, PO. Teste de estimulação com ACTH (4 h após toma) 2 semanas após o início do tratamento, depois a cada 1/3 meses. aumentar até aos 20 mg SID ou mais sempre apoiado nos sintomas e teste de estimulação com ACTH. 	<ol style="list-style-type: none"> Parece ser o mais eficiente para o HACF. Não tem efeito antineoplásico. Pouco estudado em gatos. Não se sabe o verdadeiro impacto renal. Casos de morte súbita podem também ocorrer em gatos.
Mitotano (citolítico da adrenocortical)	38 mg/kg SID PO	<ol style="list-style-type: none"> Tem efeito antineoplásico. Só um caso reportado com sucesso no tratamento do HACF (concomitante a DM). Efeitos secundários (vómito, anorexia e letargia) são comuns.
Cetoconazol (inibe a clivagem da cadeia lateral do colesterol em pregnolona, 11-desoxicortisol)	<ol style="list-style-type: none"> 5 mg/kg BID PO, 7 dias, depois 10 mg/kg BID, PO. Teste de estimulação com ACTH 2 semanas depois. Se necessário 15 mg/kg BID PO. 	<ol style="list-style-type: none"> Não existem estudos em gatos com HACF. um estudo em gatos saudáveis não demonstrou ↓ dos níveis séricos de cortisol circulante.
Metirapona/Metopriona® (inibe a 11β-hidroxilase)	<ol style="list-style-type: none"> 30 mg/kg BID PO, 7 dias, depois 10 mg/kg BID, PO. Teste de estimulação com ACTH 2 semanas depois. Se necessário 70 mg/kg BID PO. 	<ol style="list-style-type: none"> Poucos estudos no HACF. Dois casos reportados com sucesso. Efeitos secundários (vómito, e letargia) são comuns. Fármaco pouco disponível em Portugal.

Anexo 18: imagens esquemáticas do funcionamento do *snap* fPL (original de IDEXX, 2011a).



Anexo 19: interpretação dos resultados possíveis nos *snaps* fPL da IDEXX (original de IDEXX, 2011c).



Legenda: (A) amostra; (C) controlo.

Anexo 20: caracterização da amostra, em função do género, estado reprodutivo e raça, idade ao diagnóstico, peso ao diagnóstico e antes do diagnóstico.

Nome	N	Género	Estado reprodutivo	Raça	Idade ao diagnóstico	Peso ao diagnóstico (Kg)	Peso antes do diagnóstico (kg)
"Bono"	1	Macho	Inteiro	DPC	10	X	X
"Cinza"	2	Macho	Inteiro	DPC	11	8,3	8,7
"Gugas"	3	Macho	Castrado	DPC	14	X	X
"Maria"	4	Fêmea	Inteira	DPC	9	2,1	7
"Nico"	5	Macho	Inteiro	DPC	10	X	X
"Óscar"	6	Macho	Castrado	DPC	14	5,4	7,4
"Teco"	7	Macho	Castrado	DPC	15	X	4,9
"Tita"	8	Fêmea	Inteira	DPC	X	X	X
"Xaninha"	9	Fêmea	Inteira	Siamês	14	X	X
"Buthcy"	10	Macho	Castrado	DPC	11	5	X
"Balu"	11	Macho	Inteiro	DPC	11	5,7	X
"Xana"	12	Fêmea	Inteira	DPC	X	X	X
"Tekka"	13	Fêmea	Castrada	Siamês	16	2,3	3
"White"	14	Fêmea	Castrada	DPC	17	5,8	6,8
"Sasha"	15	Macho	Inteiro	DPC	14	3,3	X
"Gustavo"	16	Macho	Inteiro	B. da Noruega	15	5	X
"Bianca"	17	Fêmea	Inteira	DPC	10	X	X
"Luna"	18	Fêmea	Castrada	DPC	4	X	5,6
"Xanisca"	19	Fêmea	Castrada	DPC	X	X	X
"Mica"	20	Fêmea	Castrada	DPC	12	X	X
"Billy"	21	Macho	Inteiro	DPC	14	X	X
"Romeu"	22	Macho	Inteiro	DPC	12	4,1	X
"Pantufo"	23	Macho	Castrado	DPC	13	10,1	X
"Seven"	24	Macho	Castrado	DPC	12	5,3	6,2
"Nina"	25	Fêmea	Castrada	X	16	3,3	3,7
"Pepe"	26	Macho	Castrado	DPC	5	6	5
"Yuri"	27	Macho	Castrado	DPC	14	X	X
"Nina"	28	Fêmea	Inteira	Persa	2	1,9	X
"Bambino"	29	Macho	Castrado	Siamês	14	8	12

Legenda: (DPC) doméstico de pelo curto.

Anexo 21: sinais clínicos e alterações no exame de estado geral dos diferentes gatos diabéticos que constituem a amostra. Os pacientes que não surgem neste quadro não apresentavam a informação necessária ao seu preenchimento.

N	Sinais Clínicos	Exame de Estado Geral
1	PF; PP; PU; PD	
2	PF; PP; PU; PD	Normal
3	PF; PU; PD	Otite; desidratação 8%
4	PP; PU; PD; anorexia	Hipotermia; desidratação 10% à palpação: renomegália e abdómen distendido
5		
6	PP; vômito	Pulso fraco; abdómen distendido; Desidratação de 5%; melanose bilaterada iris
7	PP; anorexia; anúria/disúria	Mucosas pálidas
8		
9	Anúria/disúria; inapetência	Repleção vesical; desidratação 5%
10	PP; PU; PD; vômito	Prostração; desidratação 8%
11	PP; PF; PU; PD	Normal
12		
13	PP; PU; PD; anorexia	Taquicardia; repleção vesical; prostração; desidratação de 6%
14	PP; PU; PD; PF	Desidratação de 6%
15	Anorexia e vômito	Hipotermia
16	PP; PU; PD	Murmúrio vesicular aumentado; abafamento dos sons cardíacos
17		
18	PU; PD; vômito	Miose do olho direito
19		
20	PU; PD	
21		
22	PP; anorexia; PU; PD	Hipotermia; mucosas pálidas; TRC > 2,5 segundos; Desidratado
23	PU; PD	Desidratação 7%
24	PP; PU; PD; anorexia; vômito	Desidratado
25	PP; PU; PD	
26	PP; PU; PD; anorexia; vômito	Normal
27	PU; PD; vômito; anorexia	Icterícia; aumento do murmúrio vesicular; desidratação 5%
28	PP; PU; PD; vômito	Hipotermia; renomegália à palpação
29	PP; PF; PU; PD	

Anexo 22: alterações do hemograma, bioquímicas sanguíneas, ionograma e urianálise. Os pacientes que não surgem neste quadro não apresentavam a informação necessária ao seu preenchimento.

N	Hemograma	Bioquímica e Ionograma	Urianálise
2	linfopénia	normal	<u>UT1</u> : GSC
3	linfopénia	HG	<u>UT2</u> : GSC; proteinúria
4	Leucocitose ligeira (com neutrofilia)	HG; ureia ↑; PT ↑	<u>UT1</u> : GSC;
6	normal	HG,k normal,PT↑	<u>UT1</u> : GSC; proteinuria;
7	normal	HG; ALT↑; PT↑; K, Cl, Ca e Na ↓	<u>UT2</u> : GCS; leucocitúria; proteinúria; hematúria
9	x	HG; ureia↑; creatinina↑; k normal	<u>UT1</u> : GSC; hematúria
10	linfopénia e anisocitose plaquetária	HG; ureia↑; k normal; PT↑; albumina↑; (plasma lipémico)	<u>UT2</u> : GCC;leucocitúria; eritrocitúria;
11	normal	HG; PT↑	<u>UT2</u> : GSC
13	normal	HG; ureia↑; Cl, iCa e Na↓; k normal	<u>UT1</u> : GCC; proteinúria; hematúria
14	linfopénia	HG; K normal	<u>UT2</u> : GSC; leucocitúria
15	normal	HG; ureia↑; ALT↑; k↓	<u>UT1</u> : GCC
16	normal	HG; ALT ↓; PT ↑	<u>UT1</u> : GSC; hematúria;
17	basket cells	HG	<u>UT2</u> : GSC; hematúria;
18	linfopénia	HG; k↑	<u>UT2</u> : GSC; proteinúria
20	linfopénia	FAS↑; HG	<u>UT1</u> : GSC; proteinúria
22	normal	HG; creatinina e ureia↑; K, Cl, Ca e Na ↓	<u>UT1</u> : GCC; proteinúria; hematúria
23	neutrofilia	HG; ALT↓; ureia↑;Cl e Na ↓; K normal	<u>UT2</u> : GCC;proteinúria; hematúria; leucocitúria
24	x	HG; ureia↑; creatinina↑; k normal	<u>UT2</u> : GCC; proteinúria; leucocitúria
25	x	HG; creatinina e ureia↑	<u>UT1</u> : GSC;
26	policitémia(hg,gv,ht)	HG; ALT↑	<u>UT2</u> : GCC; proteinúria; leucocitúria; bacteriúria
27	leucocitose (neutrofilia e monocitose)	HG; ALT e FAS e bilirrubina total↑; PT↑; k↓	<u>UT1</u> : GCC
28	x	HG; k↓,	<u>UT1</u> : GSC

Legenda: (HG) hiperglicémia; (UT1) urina tipo 1 ou apenas exame químico; (UT2) urina tipo II(GSC) glucose sem corpos cetónicos; (GCC) glucose com corpos cetónicos.

Anexo 23: frequências relativas e absolutas dos resultados dos exames hematológicos e urinários realizados no momento do diagnóstico da DMF.

Hemograma (n=18)		
	FA	FR
Linfopénia	6	33,3%
Leucocitose	2	11,1%
Neutrófila	3	16,7%
Policitémia	1	5,6%

BQ (n=22)		
	FA	FR
Ureia↑	9	40,9%
Creatinina↑	4	18,2%
Ureia e Creatinina↑	4	18,2%
ALT↑	4	18,2%
FAS↑	2	9,1%
PT↑	7	31,8%
Albumina↑	1	4,5%
ALT↓	2	9,1%
Bilirrubina total	1	4,5%
Lipémia	1	4,5%

Ionograma			
		FA	FR
(n=13)	K normal	7 (4 CAD)	53,8%
	K ↑	1 (0 CAD)	7,7%
	K ↓	5 (4 CAD)	38,5%
(n=4)	Na ↓	4 (4 CAD)	100%
	Cl ↓	4 (4 CAD)	100%

Urianálise (n=22)		
	FA	FR
Glicosúria	22	100%
Corpos cetônicos	9	40,9%
Leucocitúria	7	31,8%
Hematúria	7	31,8%
Bacteriúria	1	4,5%
Hiperstenúria	0	0%
Hipostenúria	0	0%
Proteinúria	10	45,5%

Anexo 24: prevalência de animais, antes e depois do diagnóstico de DM, nos seguintes intervalos de peso vivo (kg).

Peso vivo antes do Diagnóstico n=11		Peso vivo ao Diagnóstico n=16	
0-1,9kg	0 (FR=0%)	0-1,9kg	1 (FR=6,3%)
2-3,9kg	2 (FR=18,2%)	2-3,9kg	4 (FR=25%)
4-5,9kg	3 (FR=27,3%)	4-5,9kg	7 (FR=43,8%)
6-7,9kg	4 (FR=36,4%)	6-7,9kg	1 (FR=6,3%)
≥8kg	2 (FR=18,2%)	≥8kg	3 (FR=18,8%)

Anexo 25: doenças concomitantes à DMF nos diferentes gatos da amostra; resultados da ecografia abdominal (ECO) e do doseamento da fPL; e, por último, remissão da DM.

N	Doenças Concomitantes à DMF	ECO	fPL	Fármacos diabéticos	Remissão
1	Gengivo-estomatite	NCPF	NCPF	x	Não
2	Gengivo-estomatite	PC	CPF	x	Não
3	Gengivo-estomatite (calicivírus); otite	NCPF	CPF	Glucocorticóides	Sim
4	Gengivo-estomatite; otite	NCPF	NCPF(x2)	Pílula	Não
5	Gengivo-estomatite; IR	PA	CPF	x	Não
6	Gengivo-estomatite; otite; FLUTD	NCPF	CPF e NCPF	x	Não
7	Gengivo-estomatite (calicivírus)	PC	CPF	Glucocorticóides	Sim
8	x	x	NCPF	x	Não
9	IR	PA ou PC	CPF	x	Não
10	x	PA ou PC	x	x	Não
11	x	NCPF	x	x	Sim
12	Gengivo-estomatite	x	x	x	Não
13	HTF	PC	NCPF	Glucocorticóides	Sim
14	Neoplasia; adrenalomegália esquerda (ECO)	NCPF	x	x	Não
15	IR	PC	x	x	Sim
16	Gengivo-estomatite; fibrossarcoma; otite	x	CPF	x	Não
17	Gengivo-estomatite	NCPF	NCPF	x	Não
18	FeLV; PF (antes do diagnóstico de DM)	PC	NCPF	x	Não
19	Gengivo-estomatite	NCPF	x	x	Não
20	Carcinoma mamário	NCPF	x	x	Não
21	Gengivo-estomatite; IR	NCPF	x	x	Não
22	IR	PA	x	x	Não
23	x	x	x	x	Não
24	Gengivo-estomatite; CMHF; IR	NCPF	x	x	Não
25	IR; otite	PC	CPF	x	Não
26	Gengivo-estomatite	x	x	x	Não
27	FIV	PC	NCPF	Glucocorticóides	Não
28	Gengivo-estomatite	NCPF	x	Pílula	Não
29	Insuficiência hepática	x	NCPF	x	Não

Legenda: (NCPF) não compatível com pancreatite felina; (CPF) compatível com pancreatite felina; (x2) dois exames com o mesmo resultado.

Anexo 26: dose de insulina (em UI/kg ou UI/gato) realizada pelos diferentes pacientes no HEFMV.

N	Dose ao exame				Dose maior durante o tratamento			
	UI/kg		UI/gato		UI/kg		UI/gato	
	Dose fPL	Dose ECOA	Dose fPL	Dose ECOA	Dose fPL	Dose ECOA	Dose fPL	Dose ECOA
1	0,52	0,18	3,7	0,9	0,58	0,58	3,8	3,8
2	0,54	0,43	5	4	0,69	0,69	6	6
3	0,34	0,24	2	1,2	0,34	0,34	2	2
4	0,44 e 0,48	0,15	2,5 e 2	0,6	0,61	0,61	2,5	2,5
5	1,25	1,3	4,5	4,5	1,3	1,3	4,5	4,5
6	0,2 e 0,17	0,44	0,65 e 0,9	2,4	0,44	0,44	2,4	2,4
7	0,23	0,23	1	1	0,39	0,39	1,75	1,75
8	0,7		2		0,71		2	
9	0,5	0,5	1,9	1,9	1,01	1,01	5	5
10		0,24		1,2		0,32		1,6
11		0,18		1		0,18		1
12								
13	0,35	0,35	0,8	0,8	0,35	0,35	0,8	0,8
14		0,09		0,5		0,09		0,5
15		0,36		1,2		0,36		1,2
16	0,3		1,6		0,33		1,6	
17	0,3	0,24	1,4	1	0,29	0,29	1,2	1,2
18	0,2	Antes do dx	1,2	Antes do dx	0,2	0,2	1,2	1,2
19		0,4		2		0,48		2
20				1				1,5
21		0,25		2		0,25		2
22		0,49		2		0,61		2,5
23								
24		0,24		1,2		0,44		2
25	0,3	0,24	1	0,8	0,9	0,9	2,8	2,8
26								
27	*	*	*	*	*	*	*	*
28		0,39		0,75		0,42		0,8
29	0,125		1		0,25		2	

Legenda: (*)paciente que apenas realizou terapêutica com insulina de ação rápida, Actrapid; (dx) diagnóstico.

Anexo 27: dose de insulina, em UI/kg BID, realizada no momento da execução do exame, ecografia ou doseamento da fPL.

UI/kg	n	Mínimo	Média	Mediana	Máximo	DP
Grupo A	9	0,125	0,37	0,35	0,7	0,18
Grupo B	11	0,09	0,25	0,24	0,44	0,11
Grupo C	8	0,17	0,45	0,32	1,25	0,35
Grupo D	9	0,23	0,46	0,36	1,3	0,33
Grupo E	5	0,23	0,57	0,5	1,3	0,43

Legenda: Grupo A: fPL não compatível com pancreatite; Grupo B: ECOA não compatível com pancreatite; Grupo C: fPL compatível com pancreatite; Grupo D: ECOA compatível com pancreatite; Grupo E: ECOA e fPL compatíveis com pancreatite

Anexo 28: dose máxima de insulina realizada ao longo de todo o tratamento, em UI/kg BID, para gatos diabéticos consoante o resultado dos exames auxiliares de diagnóstico de pancreatite.

UI/kg	n	Mínimo	Média	Mediana	Máximo	DP
Grupo A	8	0,2	0,43	0,40	0,71	0,19
Grupo B	11	0,09	0,37	0,42	0,61	0,16
Grupo C	8	0,33	0,68	0,57	1,3	0,36
Grupo D	10	0,2	0,61	0,5	1,3	0,36
Grupo E	5	0,39	0,86	0,9	1,3	0,34

Legenda: Grupo A: fPL não compatível com pancreatite; Grupo B: ECOA não compatível com pancreatite; Grupo C: fPL compatível com pancreatite; Grupo D: ECOA compatível com pancreatite; Grupo E: ECOA e fPL compatíveis com pancreatite

Anexo 29: resultados do doseamento de IGF-1 por radioimunoensaio nos diferentes gatos com e sem DM.

N	Raça	Género	Idade	IGF-1 (ng/mL)	Doenças	Dose de insulina (BID)
30	Persa	F	10 Meses	191	Saudável	X
31	Europeu Comum	M	9 Anos	603	Saudável	X
32	Europeu Comum	M	1 Ano	229	Saudável	X
33	Europeu Comum	M	8 Anos	469	Saudável	X
6	Europeu Comum	MC	17 Anos	290	DM	2,4 UI/gato ou 0,44 UI/kg
5	Europeu Comum	M	11 Anos	597	DM	4,5 UI/gato ou 1,3 UI/kg
16	Bosque da Noruega	M	15 Anos	662	DM	1,6 UI/gato ou 0,33 UI/kg
18	Europeu Comum	FC	5 Anos	284	DM	1,2 UI/gato ou 0,2 UI/kg
2	Europeu Comum	M	13 Anos	1200	DM	6 UI/gato ou 0,69 UI/kg
1	Europeu Comum	M	12 Anos	627	DM	3,8 UI/gato ou 0,58 UI/kg
4	Europeu Comum	F	10 Anos	155	DM	2,5 UI/gato ou 0,61 UI/kg
8	Europeu Comum	F	6 Anos	514	DM	2 UI/gato ou 0,7 UI/kg
17	Europeu Comum	F	11 Anos	443	DM	1,2 UI/gato ou 0,29 UI/kg
29	Siamês	M	14 Anos	812	DM	2 UI/gato ou 0,25 UI/kg

Legenda: (F) fêmea; (M) macho; (FC) fêmea castrada; (MC) macho castrado.

Anexo 30: resumo submetido para comunicação oral no X Congresso do Hospital Veterinário Montenegro intitulado: *Importância dos fatores de insulino-resistência em gatos da grande Lisboa com diagnóstico de diabetes mellitus.*

Embora sujeitos a uma terapêutica adequada, o controlo e a remissão de gatos com diabetes *mellitus* é difícil e por vezes impossível. Em aproximadamente 20% da população felídea diabética este facto é agravado por doenças concomitantes, as quais induzem e exacerbam a insulino-resistência pré-existente, diminuem a produção de insulina e conseqüentemente contribuem para um difícil controlo da doença.

Devido à carência de estudos nesta área em Portugal, o presente trabalho teve como objetivo primordial perceber a importância, de alguns fatores de insulino-resistência em 29 gatos da região da grande Lisboa com diagnóstico de diabetes *mellitus*. Para tal, este trabalho utilizou dados retrospectivos e prospetivos.

A obesidade é um importante fator de insulino-resistência e, mais de 50% dos gatos (n=11) que desenvolveram diabetes apresentavam excesso de peso (>6 kg) antes do diagnóstico. Mesmo ao diagnóstico, em que 69,6% dos gatos (n=23) se apresentavam com uma acentuada perda de peso, 25% dos gatos (n=16) apresentava um peso vivo superior a 6 kg.

No presente estudo, 6 gatos (FR=20,7%, n=29), ulteriormente diagnosticados com diabetes *mellitus*, tinham história de administração de fármacos diabetogénicos: 4 sujeitos a terapêuticas frequentes com glucocorticóides e 2 a acetato de megestrol.

Os pacientes diabéticos têm uma maior predisposição para infeções bacterianas e estas infeções promovem insulino-resistência. Através da análise dos dados disponíveis, concluiu-se que 51,7% (n=29) dos gatos diabéticos possuíam gengivo-estomatite ou doença periodontal e, somente, 6,9% dos felídeos (n=29) infeção do trato urinário.

A insuficiência renal é uma doença usual no gato de meia-idade a geriátrico que surge frequentemente concomitante à diabetes *mellitus*. No presente estudo, 7 dos 29 gatos diabéticos (24,1%), desenvolveram insuficiência renal.

Dos pacientes diabéticos, 47,8% (n=23) apresentavam sinais ecográficos compatíveis com pancreatite, sobretudo crónica. Foram, ainda, realizados 19 doseamentos de lipase pancreática específica felina (fPL) e, em 42,1% (n=19) os resultados eram compatíveis com pancreatite. Treze gatos diabéticos realizaram tanto ecografia abdominal como doseamento de fPL. Destes, 38,5% apresentavam os dois exames compatíveis com pancreatite, tendo-se registado uma correlação estatisticamente significativa entre a positividade para pancreatite nestes dois exames e o recurso a doses mais elevadas de insulino-terapia (p <0.05).

O doseamento da T4 total foi efetuado em 7 gatos tendo-se apenas obtido diagnóstico de hipertiroidismo em 1 dos mesmos. Esta baixa prevalência pode ser, também, justificada por uma eventual supressão da T4 total, característica dos gatos diabéticos.

Dez gatos diabéticos foram, ainda, testados para acromegalia, através do doseamento da IGF-1 felina (somatomedina). Apenas 10% revelaram um aumento deste parâmetro o que, tendo em conta a dose de insulino-terapia em curso (> 6 UI/gato), ganho de peso e características faciais do gato, corrobora com o diagnóstico de acromegalia.

Este estudo reforça a importância da prevenção da obesidade nesta espécie e, ainda, a importância da pesquisa de doenças concomitantes em gatos diabéticos de controlo glicémico difícil.