

ANTÔNIA FABIANA DA SILVA SANTOS

TERAPIA DO DIABETES MELLITUS EM CÃES

**BOTUCATU
2011**

ANTÔNIA FABIANA DA SILVA SANTOS

TERAPIA DO DIABETES MELLITUS EM CÃES

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de médico veterinário

Área de Concentração: Clínica de Pequenos Animais

Preceptor: Prof. Dr. Ass. Luiz Henrique de Araújo Machado

Coordenador de Estágios: Profa. Dra. Titular Jane Megid

**BOTUCATU
2011**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE

Santos, Antonia Fabiana da Silva.

Terapia do diabetes mellitus em cães / Antonia Fabiana da Silva Santos.
– Botucatu : [s.n], 2011

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado – Medicina Veterinária) -
Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia

Orientador: Luiz Henrique de Araújo Machado

Capes: 50500007

1. Cão – Doenças. 2. Diabetes. 3. Insulina. 4. Pâncreas.

Palavras-chave: Cão; Diabetes mellitus; Exercícios; Hiperglicemia; Insulina;
Pâncreas.

Resumo

Diabetes Mellitus caracteriza-se por um distúrbio no pâncreas endócrino com diminuição dos níveis séricos de insulina. Esta deficiência ou ausência de insulina leva a alterações no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas. Os sinais clínicos mais comuns da doença são poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso. O diagnóstico é feito com base na sintomatologia clínica, com confirmação laboratorial através da hiperglicemia persistente em jejum e glicosúria. O tratamento inclui insulinoterapia, dieta, exercícios físicos e hipoglicemiantes orais, na tentativa de reverter os efeitos catabólicos associados à deficiência ou antagonismo da insulina e restabelecer a homeostase normal do metabolismo de proteínas, lipídeos e carboidratos.

Palavras chave: pâncreas, hiperglicemia, diabetes mellitus, insulina, exercícios, cão.

Abstract

Diabetes Mellitus is characterized by a disturbance on endocrine pâncreas with reduction in serum levels of insulin. The deficiency or absence of insulin promotes alterations in the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins. The most common clinical signs of disease are polyuria, polydipsia, polyphagia and loses of weight. The diagnosis is made based on clinical symptoms, with laboratory confirmation through persistent hyperglycemia on fasting and glycosuria. Treatment includes insulin therapy, diet, exercise and oral hypoglycemic agents in an attempt to reverse the catabolic effects associated with deficiency or antagonism of insulin and restore normal homeostasis of the metabolism of proteins, lipids and carbohydrates.

Key words: pancreas, hyperglycemia, diabetes mellitus, insulin, exercise, dog.

Sumário

Resumo	3
Abstract	3
1. Introdução	5
2. Tratamento	6
2.1. Recomendações iniciais ao proprietário sobre o uso da insulina em cães diabéticos	6
2.2. Insulina	7
2.2.1. Insulina de ação curta	9
2.2.2. Insulina de ação intermediária	9
2.2.3. Insulina de ação longa e ultralonga.....	10
2.3. Dieta	11
2.4. Exercícios	13
2.5. Agentes hipoglicemiantes orais	14
3. Conclusão	14
4. Referências bibliográficas	15

1. Introdução

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica sistêmica decorrente de uma deficiência relativa ou absoluta de insulina (POPPL & GONZÁLEZ, 2005). Pode ser classificada em dois tipos, a do tipo I caracterizada por deficiência de insulina resultante da destruição ou perda de células beta pancreáticas, sendo esta a forma mais encontrada em cães, e o tipo II pela resistência a insulina e/ou inadequada produção ou secreção de insulina pelas células beta (GUPTILL, 2003).

A insulina age em diversos lugares dentro das vias metabólicas de carboidratos, gorduras e proteínas, o efeito resultante de suas ações é baixar as concentrações sanguíneas de glicose, ácidos graxos e aminoácidos e promover a conversão intracelular destes compostos em suas formas de armazenamento, ou seja, glicogênio, triglicerídeos e proteínas, respectivamente (CUNNINGHAM, 1999).

Alguns fatores podem predispor o desenvolvimento da doença, tais como insulite imunomediada, pancreatite, obesidade, antagonismos hormonais (hiperadrenocorticism, diestro, acromegalia), fármacos (glicocorticóides, estreptozotocina e aloxano), infecções, doenças intercorrentes (doença renal, doença cardíaca), hiperlipidemia, amiloidose nas ilhotas pancreáticas e predisposição genética (POPPL & GONZALES, 2005).

O diagnóstico deve ser feito com base nos sinais clínicos (poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso e, em casos mais avançados, a catarata), com confirmação laboratorial através da hiperglicemia persistente em jejum e glicosúria (BARROS, 2006). Os sinais clínicos descritos e as complicações associadas ao diabetes podem ser minimizados se as flutuações na glicemia forem limitadas e se esta for mantida dentro ou perto dos limites normais (FLEEMAN & RAND, 2005). O principal objetivo terapêutico é reverter os efeitos catabólicos associados à deficiência ou ao antagonismo de insulina, e restabelecer a homeostase normal do metabolismo de proteínas, lipídeos e carboidratos (FARIA, 2007). Estes objetivos podem ser atingidos com a administração ponderada de insulina, dieta, exercício e hipoglicemiantes orais (GROU, 2008). O bom controle glicêmico e flutuação mínima de glicose

sanguínea podem atrasar o início da formação de catarata e outras complicações diabéticas (MORI *et. al.*, 2008).

2. Tratamento

Ao iniciar a terapêutica, é importante discutir com o proprietário o esforço e o custo do tratamento de animais diabéticos, assim como identificar possíveis doenças concomitantes (RAMOS, 2011).

O tratamento deve ser iniciado assim que o diagnóstico for estabelecido, visando à resolução da hiperglicemia e glicosúria e conseqüentemente a eliminação das manifestações clínicas (SANTORO, 2009). Para Nelson & Couto (2010) o bom controle do quadro hiperglicêmico pode ser alcançado com o uso de insulina, dieta, exercício e prevenção ou controle de doenças concomitantes que sejam antagonistas à insulina. Ramos (2011) enfatiza que, no caso dos cães, a insulino terapia é o principal tratamento, sendo o exercício físico, modificação na dieta e fármacos hipoglicemiantes adjuvantes no tratamento.

Para pacientes com diabetes mellitus não insulino dependentes deve-se recomendar dieta adequada e exercícios físicos, com a finalidade de promover perda de peso e reverter à resistência insulínica. Caso este esquema falhe, podem-se administrar fármacos para aumentar a sensibilidade à insulina ou para estimular a produção aumentada deste hormônio pelo pâncreas. Entretanto, na maior parte dos indivíduos, deve-se administrar insulina exógena para regular a glicemia (SANTORO, 2009).

Fêmeas não castradas são mais propensas a desenvolverem a doença, pois, a progesterona estimula a glândula mamária a produzir hormônio do crescimento, que é um potente indutor de resistência a insulina (RAND *et. al.*, 2011; FARIA, 2007).

2.1. Recomendações iniciais ao proprietário sobre o uso da insulina em cães diabéticos

Segundo Nelson & Couto (2010) congelar, aquecer e agitar o frasco inativa a insulina no recipiente, os mesmos aconselham o armazenamento do

frasco de insulina na porta da geladeira para manter um ambiente constante e prolongar a vida útil do produto. A via de administração é sempre subcutânea, com exceção da insulina cristalina que pode ser administrada por via intravenosa (BARROS, 2006).

Devido ao fato de cães de raça toy necessitarem de doses bastante baixas, a insulina pode ser diluída em solução salina para facilitar a administração da dose correta pelo proprietário. Pode-se preparar uma diluição de 1:10 de modo que uma seringa de 100 unidades cheia contenha somente 10 unidades de insulina. Entretanto alguns farmacêuticos relutam em diluir a insulina, pois já foi relatado que esta é instável (FARIA, 2007). Nelson & Couto (2010) recomendam a substituição desta insulina diluída a cada quatro a oito semanas, e enfatizam que a insulina glargina é pH dependente e, portanto, não pode ser diluída.

Como lidamos com diversos tamanhos de animais, o tipo de seringa usada para aplicar insulina deve ser adaptada para o tamanho do animal. Existem três tipos de seringas: de 30, 50 e 100 unidades com capacidade total de 0,3; 0,5 e 1ml respectivamente. As seringas com capacidade de 30 U e de 50 U são marcadas de 1 em 1 unidade, facilitando os animais que precisam de dose total ímpar, ao contrário as seringas de 100 U são marcadas de 2 em 2 unidades, possibilitando somente aplicação de total de dose par (ALEXANDRINO, 2011).

2.2. Insulina

É o fator mais importante do tratamento do Diabetes Mellitus. Insulinas provenientes de mamíferos são estruturalmente similares, com pequenas diferenças nas sequências de aminoácidos entre as espécies. São compostas por 51 aminoácidos arranjados em duas cadeias polipeptídicas, a cadeia A contém 21 aminoácidos e a cadeia B contém 30 aminoácidos (MARCHETTI, 2007). Tanto a sequência de aminoácidos que compõem as cadeias como a estrutura tridimensional são altamente estáveis, as variações entre espécies ocorrem ao nível da região carboxi-terminal da cadeia B, sendo esta região responsável pelas respostas antigênicas induzidas pela insulina. Em solução, formam-se facilmente agregados, sendo o hormônio encontrado

na forma hexamérica no interior de grânulos dentro da célula β onde é sintetizado e armazenado (MEDEIROS, 2007).

Desde o momento que é diagnosticado o diabetes mellitus tipo I, a insulina, em aplicações diárias, é utilizada para o controle da enfermidade. Atualmente a insulina NPH é a mais utilizada (FARIA, 2007). Barros (2006) afirma que o objetivo do tratamento consiste em reduzir lentamente a glicemia para 200 a 250mg/dl, não podendo haver redução brusca para evitar grandes desvios na osmolaridade. O animal diabético deve ser avaliado semanalmente, de modo sistemático, até que se encontre o protocolo terapêutico que mantenha o controle da glicemia razoável (GROU, 2008).

Os fatores que podem afetar a absorção da insulina e seu tempo de ação são: o local de aplicação, o grau de atividade física, a dosagem e a espécie de origem da mesma (FARIA, 2007).

A insulina é categorizada pela origem da espécie (suína, bovina e recombinante humana) e pela duração da sua ação (curta, intermediária, longa e ultralonga). Quando se escolhe uma insulina deve-se considerar a espécie doadora e a espécie receptora (RAMOS, 2011). Sendo que a insulina humana difere em apenas um aminoácido da insulina canina e a formação de anticorpos parece incomum após longos períodos de administração. Em contraste, a insulina bovina difere em dois aminoácidos, e é altamente antigênica em cães. A insulina suína apresenta a mesma sequência de aminoácidos que a canina, constituindo a forma ideal de tratamento em cães diabéticos pela ausência de anticorpos anti-insulina (SORTICA *et. al*, 2006).

Há que se ter em conta que a imunogenicidade da insulina e a produção de anticorpos contra este hormônio podem alterar a duração do efeito e, em alguns animais, a capacidade de diminuir a glicemia. No entanto a insulina pode se desligar reversivelmente destes anticorpos e atuar em seus receptores. Assim a produção de alguns anticorpos até pode ser benéfica, uma vez que prolonga a duração de seu efeito. Sendo que o benefício da presença ou ausência da produção de anticorpos ainda não se encontra bem esclarecido (GROU, 2008).

A determinação do tipo de insulina leva em consideração alguns fatores como: gravidade do estado do paciente, presença de doenças

secundárias e a resposta individual a cada tipo de insulina (MARCHETTI, 2007).

2.2.1. Insulina de ação curta

A insulina regular é uma insulina recombinante humana muito potente e está reservada para uso hospitalar em animais em cetoacidose diabética (RAMOS, 2011). O acompanhamento da glicemia é de fundamental importância e visa evitar a hipoglicemia aguda. Sua ação se inicia de um a cinco minutos após a aplicação, atinge o pico em trinta minutos e seu período máximo de duração é de duas horas e meia (SANTORO, 2009). Também se observa rápido efeito de ação quando a via intramuscular é escolhida, entretanto o efeito pode durar por até oito horas (RISTOW, 2008).

Santoro (2009) afirma ainda que é o tipo de insulina que mais se assemelha à insulina produzida pelo pâncreas e deve ser utilizada apenas em casos de emergência, quando a glicemia atinge níveis muito elevados.

Pode-se misturá-la a outros tipos de insulina. Conservando sua ação rápida ao misturar-se com a insulina NPH, mas quando se mistura com a insulina lenta, une-se ao excesso de zinco existente na mesma, o que diminui o efeito rápido da insulina regular (GROU, 2008).

2.2.2. Insulina de ação intermediária

Segundo Ristow (2008) neste grupo temos formulações que determinam uma liberação mais gradual quando aplicadas por via subcutânea, estendendo o período de ação. As preparações mais utilizadas são a NPH (*Neutral Protamine Hagedom*) e a Caninsulin®.

A NPH atualmente é a forma de insulina mais utilizada em cães; possui a proteína de peixe protamina e zinco, o que atrasa sua absorção e prolonga o seu efeito (GROU, 2008). É a insulina recombinante humana de duração intermediária e potência moderada (RAMOS, 2011). Por ter duração de efeito frequentemente inferior a doze horas no cão, muitas vezes deve ser administrada duas vezes ao dia, para que seja obtido um bom controle glicêmico (BARROS, 2006). O início da ação nos cães ocorre

aproximadamente após uma a três horas, o pico sanguíneo acontece em quatro a oito horas, e a duração total do efeito é de doze a vinte e quatro horas (FARIA, 2007). A dose inicial recomendada por Nelson & Couto (2010) é de 0,25UI/kg de peso vivo. O início de tratamento com uma dose mais baixa se deve ao fato de se ter uma maior facilidade no controle de uma hiperglicemia do que de uma crise hipoglicêmica.

A insulina canina é uma formulação bifásica de origem suína específica para cães, visto que sua sequência de aminoácidos é idêntica a canina (RISTOW, 2008). Produz dois picos de atividade por ser uma suspensão aquosa de insulina de zinco amorfa (70%) e de insulina de zinco cristalina (30%). Sendo formada por uma mistura de insulina de ação curta com uma insulina de ação longa, originando assim uma insulina de ação intermediária. Esta combinação origina um pico de atividade pouco depois da sua administração e outro passado algumas horas, permitindo a obtenção de uma atividade insulínica rápida e previsível (RAMOS, 2011). Seu início de ação ocorre rapidamente de trinta a sessenta minutos, alcançando o pico em duas a quatro horas, com duração de efeito entre 10 a 12 horas (RISTOW, 2008). A dosagem inicial é a mesma da NPH, com aplicações a cada 12 horas, mas alguns pacientes respondem bem a aplicações a cada 24 horas (SANTORO, 2009).

Um estudo realizado por SORTICA *et. al* (2006) afirma que a utilização da insulina canina uma vez por dia confere um razoável controle da diabetes mellitus canina. Recomendando o uso desta preparação de insulina apenas em casos onde todos os possíveis fatores antagônicos à insulina tenham sido controlados e associado a uma dieta rica em fibras.

2.2.3 Insulina de ação longa e ultra-longa

A PZI (*protamine zinc insulin*) é uma insulina de longa ação, contém protamina, uma proteína do peixe, e zinco, o que retarda a absorção e prolonga a duração do seu efeito (BARROS, 2006). É uma insulina mista, sendo aproximadamente 90% bovina e 10% suína (NELSON & COUTO, 2010).

A glargina é uma insulina análoga, na qual a sequência de aminoácidos foi alterada, tornando-a menos solúvel em pH fisiológico

(NELSON & COUTO, 2010). É produzida pela substituição da asparagina na posição A21 da molécula da insulina humana pela glicina e pela adição de duas moléculas de arginina na posição A30. Estas modificações reduzem a solubilidade da insulina glargina ao pH do tecido subcutâneo, onde precipita, lentificando sua absorção dando um perfil quase sem picos e prolongando a duração de ação (MORI *et.al*, 2008). A lenta e sustentada liberação de insulina glargina a partir destes microprecipitados resulta em um perfil relativamente constante na relação concentração/tempo durante um período de 24 horas sem pico pronunciado de insulina no soro (NELSON & COUTO, 2010).

A solução no frasco de glargina é ácida, o que a mantém solúvel e suspensa na solução. Devido a esta dependência do pH, a glargina não pode ser diluída ou misturada com nada que possa alterar o pH da solução (NELSON & COUTO, 2010).

2.3. Dieta

Indica-se uma terapia dietética para todos os cães com Diabetes Mellitus. Sendo seu objetivo corrigir a obesidade, manter a consistência no horário e no teor calórico das refeições, fornecer uma dieta que minimize as flutuações pós-prandiais na glicose sanguínea (SANITÁ, 2006), evitar as complicações crônicas do diabetes e coordenar o pico de absorção de nutrientes com o da atividade da insulina (GROU, 2008).

A obesidade altera a tolerância tecidual à glicose e a sensibilidade à insulina, o que pode levar a diabetes irreversível, se não tratada. Além disso, a obesidade leva a diminuição da expressão do transportador GLUT4 (VEIGA, 2004).

Cães alimentados com dietas ricas em gordura diminuem a sensibilidade periférica à insulina e tem redução no transporte deste hormônio para o sistema nervoso central, causando inibição do centro da saciedade no hipotálamo e estimulação do centro da fome. O tecido adiposo também secreta leptina, reguladora da ingestão de alimento, do gasto energético e da sensibilidade à insulina (POPPL & GONZÁLEZ, 2005). Porém Rand *et. al* (2011) diz que apesar das evidências de que a obesidade causa intolerância à glicose, parece que muitos poucos cães desenvolvem e manifestam sintomas

do diabetes como consequência da resistência à insulina induzida pela obesidade.

Dentre os nutrientes o que mais apresenta alteração da onda pós-prandial de glicose sanguínea e resposta insulínica é o amido. Com isso, quanto mais veloz e completa a digestão do amido, mais rápida e intensa será a curva glicêmica (NASCIMENTO & CONTI, 2008).

Existem dois tipos de carboidratos dietéticos: açúcares simples e carboidratos complexos, estes subdividindo-se em amidos e fibras dietéticas. Os amidos produzem liberação lenta de glicose do intestino para o sangue. As fibras dietéticas retardam a digestão na luz do intestino delgado, e por isso retardam a taxa de captação pós-prandial de nutrientes (FARIA, 2007). A dieta deve ser livre de açúcares simples, devido à rápida absorção, que por sua vez piora a hiperglicemia pré-existente (SANTORO, 2009).

As dietas com grandes quantidades de fibras ajudam a perder e a controlar o peso, abrandam a absorção de glicose durante a digestão, diminuem a flutuação da glicemia após a refeição e aumentam o controle da glicemia (GROU, 2008).

A propriedade das fibras em formar géis viscosos parece ser de grande importância para reduzir a absorção de glicose pelas células entéricas. A quantidade de fibra varia consideravelmente entre os produtos disponíveis, alcançando níveis entre 3% e 25% da matéria seca (dietas normais contém menos de 2% de fibra do total de matéria seca) afirmam Nelson & Couto (2010). Faria (2007) recomenda uma dieta com mais de 15% de fibra em relação à matéria seca, combinado com uma dieta rica em carboidratos complexos (mais de 50%) e pobre em gordura (menores que 20%). Explica que os mecanismos pelos quais os carboidratos complexos e fibras podem afetar a glicose plasmática pós-prandial incluem prolongado esvaziamento gástrico e tempo de trânsito intestinal, hidrólise lenta de amido e demora na absorção de glicose, fazendo com que o trato digestório funcione como um reservatório, liberando lentamente monossacarídeos para o sangue num longo período de tempo.

No entanto, podem ser verificadas algumas complicações relacionadas com a ingestão de uma dieta com grande quantidade de fibra: inapetência (comida pouco palatável), aumento da frequência de defecação e

do volume das fezes, obstipação (fibra insolúvel), fezes moles (fibra solúvel), perda de peso e hipoglicemia (GROU, 2008).

Se a palatabilidade se constituir no problema inicial, a dieta regular pode ser gradualmente substituída por uma dieta contendo pequenas quantidades de fibra e depois é fornecida uma dieta contendo mais fibras (NELSON & COUTO, 2010).

Barros (2006) enfatiza que esta dieta não deve ser oferecida a cães diabéticos magros, pois ela tem baixa densidade calórica, o que interfere em ganho de peso do animal e, conseqüentemente, resulta em emagrecimento.

O horário de alimentação é importante uma vez que pode ajudar a aumentar os efeitos da insulina e minimizar a hiperglicemia pós-prandial. Esta depende da quantidade de alimento que se consome em cada refeição, da taxa de absorção da glicose e de outros nutrientes e, finalmente, da eficácia da insulina endógena e exógena (GROU, 2008). O veterinário deverá calcular as necessidades calóricas diárias de forma individual, para que seja mantido um peso corporal adequado (BARROS, 2006).

2.4. Exercícios

A falta de exercícios, obesidade e estressores ambientais são considerados importantes fatores no desenvolvimento do Diabetes Mellitus em cães (POPPL & GONZÁLEZ, 2005).

Além de favorecer a perda de peso (ajudando a diminuir a resistência periférica à insulina), leva a diminuição da glicemia devido ao aumento da mobilização da insulina desde o local da aplicação (provavelmente devido ao aumento do fluxo sanguíneo e linfático) até aos músculos utilizados no exercício (GROU, 2008). Também ajudam a melhorar os níveis de lipídeos plasmáticos, principalmente diminuindo significativamente os triglicerídeos (SILVA & LIMA, 2002).

Um programa de exercícios físicos moderados e regulares auxilia no controle glicêmico do cão com Diabetes Mellitus tipo 2, tratado ou não com insulina, sendo que seu efeito já pode ser observado em uma única sessão de exercícios (SILVA & LIMA, 2002).

Em um estudo realizado por Oliveira *et. al.* (2002) foi demonstrado que o exercício físico regular melhora as condições do diabetes, facilitando a captação periférica de glicose, o metabolismo de glicogênio e proteínas.

A rotina do exercício deve ser constante todos os dias e deve ser evitado próximo ao momento do pico de ação da insulina e pouco antes das alimentações (FARIA, 2007). Os exercícios devem ser executados preferencialmente nas mesmas horas todos os dias. Exercícios esporádicos e extenuantes podem causar hipoglicemia e devem ser evitados, se não for possível evitá-los, nestes casos, a dose de insulina deve ser diminuída (NELSON & COUTO, 2010).

2.5 Agentes Hipoglicemiantes orais

Santoro (2009) afirma que atualmente existem dois tipos de hipoglicemiantes orais: as biguanidas e as sulfoniluréias. Sendo que as biguanidas atuam por mecanismos de ação ainda obscuros, mas sabem que elas estimulam a glicólise anaeróbica, promovem supressão da neoglicogênese e a absorção gastrointestinal de glicose. Mas atualmente não existem estudos que atestem sua eficiência em cães diabéticos.

As sulfoniluréias apresentam efeitos como estimulação da secreção da insulina pelas células beta, transporte demorado de glicose no músculo e gordura, direta diminuição da glicose hepática e potencialização da ação da insulina no fígado (FARIA, 2007). Porém para que elas sejam eficazes, é necessário que ainda existam células beta com capacidade de produção de insulina, assim, não são indicados para o tratamento de Diabetes Mellitus Insulinodependente, forma de diabetes mais frequente no cão (GROU, 2008). Os efeitos adversos mais comumente encontrados são os gastrointestinais, como vômitos (APARECIDA, 2003).

3. Conclusão

A Diabetes Mellitus deve ser tratado assim que o diagnóstico for estabelecido, devendo-se fazer a escolha correta do tipo e dosagem de insulina a serem administrados, afim de se evitar complicações como a

hipoglicemia. Exercícios físicos controlados e uma dieta balanceada com alto teor de fibras também devem ser incluídos ao tratamento, com o objetivo de melhorar a absorção de insulina e promover uma absorção mais lenta de glicose pelas células intestinais.

REFERÊNCIAS

ALEXANDRINO, M. **Diabetes em Cães e Gatos**. Maringá. Disponível em: <file:///Users/ludimila/Documents/diabetes%20mellitus/Diabetes%20em%20Cães%20e%20Gatos.webarchive>. Acesso: 16 jun, 2011.

APARECIDA, I. O. **Diabetes Mellitus em Pequenos Animais: Estratégias de Tratamento e Monitoração**. Porto Alegre. 2003. Disponível em: <http://www6.ufrgs.br/favet/lacvet/restrito/pdf/diabetes.pdf>. Acesso em: 12 jun, 2011.

BARROS, E. M. S. **Diabetes Melito Canino**. Campo Grande. Nov, 2006. Disponível em: <http://www.qualittas.com.br/documentos/Diabetes%20Melito%20Canino%20-%20Evania%20Marcia%20Silva%20Barros.PDF>. Acesso em: 25 jun, 2011.

BOLFER, L. H.G. *et al.* **Diabete Melito em Cães- Revisão de Literatura**. Tuiuti. Disponível em: http://www.utp.br/medicinaveterinaria/jornadaacademica/DIABETE_MELITO.pdf. Acesso em: 27 jun, 2011.

CUNNINGHAM, J. G. Glândulas Endócrinas e suas Funções. In: GRECO, D.; STABENFELDT, G, H. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A.,1999. Cap.33, p.324-350.

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

FLEEMAN, L. M & RAND, J. R. Beyond Insulin Therapy: Achieving Optimal Control in Diabetic Dogs. **Waltham Focus Journal**. 15(3), p.12-18, 2005.

GROU, I. M. L. **Diabetes mellitus em Canídeos**. Lisboa. 2008. Disponível em: <https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/900/4/Diabetes%20mellitus%20em%20Can%C3%ADdeos.pdf>. Acesso em: 29 jun, 2011.

GUPTILL, L. *et. al.* Time Trends and Risk Factors for Diabetes Mellitus in Dogs: Analysis of Veterinary Medical Data Base Records (1970-1999). **The Veterinary Journal**, vol.165, p.240-247, 2003.

MARCHETTI, J. Y.H. **Diabetes Mellitus em Gatos**. São Paulo. Jan, 2007. Disponível em: <http://www.qualittas.com.br/documentos/Diabetes%20Mellitus%20em%20Gatos%20-%20Jessica%20Yuri%20Hayama%20Marchetti.PDF>. Acesso em: 22 jun, 2011.

MEDEIROS, A. P. **Suscetibilidade a Diabetes Mellitus em Cães Obesos**. Porto Alegre. 2007. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/12709/000633395.pdf?sequence=1>. Acesso em: 03 jul, 2011.

MORI, A. *et. al.* Comparison of time-action Profile of Insulin Glargine and NPH Insulin in Normal and Diabetic Dogs. **Vet Res Commun**, v.32, p.563-573. Jun, 2008.

NASCIMENTO, M. A.; CONTI, R. M. C. Verificação da Curva Glicêmica em Cães não Diabéticos com Diferentes Tipos de Alimentação. São Paulo. 2008. **Anuário da Produção de Iniciação Científica Discente**, v.XI, n.12, p.239-252.

NELSON, R. W. Alterações Endócrinas do Pâncreas. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. Cap.52, p.768-786.

OLIVEIRA, C. A. M. **Efeitos do Treinamento Físico de Alta Intensidade Sobre os Leucócitos de Ratos Diabéticos**. Rio Claro. 2002. Revista Brasileira de Medicina do Esporte, v.8, n.6, p.219-224.

POPPL, A. G.; GONZALEZ, F. H. D. Aspectos epidemiológicos e Clínico-laboratoriais da Diabetes Mellitus em Cães. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, pub.605, p.34-40. 2005.

RAMOS, J. M.C. **Estudo Epidemiológico de Diabetes Mellitus na Clínica Veterinária de Santa Luzia II do Conselho de Guimarães**. Lisboa. 2011. Disponível em: <http://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/3006/1/Estudo%20epidemiológico%20de%20diabetes%20mellitus%20na%20cl%C3%ADnica%20veterinária%20de%20Santa%20Luzia%20II%20do%20concelho%20de%20Guimarães.pdf>.

Acesso em: 02 jun, 2011.

RAND, J. S. *et. al.* WALTHAM International Science Symposium: Nature, Nurture, and the case for nutrition. **The journal of nutrition**, p. 2072s-2080s. 3 Jul, 2011.

RISTOW, L. E. **Diabetes Mellitus e Insulinoterapia**. 2008.

Disponível em: <http://www.tecsa.com.br/media/File/pdfs/DICAS%20DA%20SEMANA/PET/PET%20Diabets%20e%20isulinoterapia.pdf>. Acesso em: 17 jun, 2011.

SANITÁ, C. C. G. **Diabete Melito em Cães**. 2006. Disponível em: <http://www.qualittas.com.br/documentos/Diabete%20Melito%20em%20Caes%20-%20Carla%20Cristina%20Geovana%20Sanita.PDF>. Acesso em: 22 jun, 2011.

SANTORO, N. A. **Diabetes Mellitus em Cães**. São Paulo. 2009. Disponível em: <http://arquivo.fmu.br/prodisc/medvet/nasa.pdf>. Acesso em: 05 jul, 2011.

SILVA, C. A.; LIMA, W. C. **Efeito Benéfico do Exercício Físico no Controle Metabólico do Diabetes Mellitus Tipo 2 a Curto Prazo**. Campinas. 2002. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo, v.46, n.5, p.550-556.

SORTICA, M. S. *et. al.* Avaliação Clínico-laboratorial de uma Preparação de Insulina Suína Lenta no Controle de Cães Diabéticos. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, pub.662, p.125-135. 2006.

VEIGA, A. **Diabetes Mellitus: Enfoque Nutricional**. Rio Grande do Sul. 2004. Disponível em: http://www6.ufrgs.br/favet/lacvet/restrito/pdf/diabetes_nutricao.pdf. Acesso em: 01 jul, 2011.