

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
FMVZ-UNESP-Botucatu

Inter-relação corticosteróide-progesterona na cadela diabética
gestante

Seminário apresentado na disciplina
Seminários II junto ao Programa de
Pós-graduação - nível doutorado.

Luiz Henrique Machado

Professores responsáveis: Profa. Dra. Maria Denise Lopes
Prof. Dr. Sony Dimas Bicudo

Botucatu
2003

Diabetes mellitus canina

Definição

Síndrome que abrange uma série de doenças de etiologias diferentes e clinicamente heterogêneas, que se caracterizam pela hiperglicemia, decorrente da falta de insulina ou da incapacidade desta em exercer adequadamente seus efeitos metabólicos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 1997).

Etiologia

A diabetes mellitus canina tem como principais causas a predisposição genética e insulinite imunomediada, associadas a exposição prolongada a fatores de resistência à insulina, como por exemplo, obesidade, progestágenos, infecções, diestro, corticóides...devendo estes fatores serem eliminados já no início do tratamento¹

Predisposição racial

Os cães mais afetados são os de raças definidas (CRD), em detrimento dos sem raça definida (SRD), e destes os mais afetados são os Poodles, Husky Siberiano e Pastor Alemão (DUARTE et al., 1999). Hess et al. (2000) estabeleceram como raças predispostas os Poodles, Pugs, Samoiedas e Schnauzers Mini, o poodle é apontado como raça predisposta ainda por outros autores (LING et al., 1977; MARMOR et al., 1982). O fato dos cães de raça definida serem maioria na casuística implica em dificuldade no estabelecimento de metas de controle dos fatores de resistência insulínica, das raças apontadas como mais predispostas podemos observar algumas, p.e. poodle e pastor alemão, que também apresentam alta incidência de otites crônicas, em que no seu tratamento pode ser necessária utilização de corticosteróides no seu tratamento ou com utilização desta base

¹ Duarte, R. Prof. Mestre do Centro Regional Universitário de Espírito Santo do Pinhal e doutorando da USP-comunicação pessoal

farmacológica pelo próprio dono do animal sem o prévio conhecimento do médico veterinário.

Faixa etária

Em estudo retrospectivo Duarte et al. (1999) e Duarte et al. (2002) encontraram como faixa etária média de 9 anos, assim como outros autores, que estabelecem idades médias de 7 anos (LING et al., 1977), porém estes mesmos autores encontram casos a partir de 1 anos de idade, apontando para acontecimento maior durante a vida hormonal sexual ativa dos caninos, com especial atenção para as cadela intactas, que apresentam picos hormonais bem definidos de acordo com a fase do ciclo estral, com relevância especial para a progesterona, presente no diestro gravídico ou não.

Predisposição sexual

A predisposição sexual da diabetes mellitus canina apresenta dados discordantes na literatura, enquanto autores apresentam dados, baseados em casuísticas de hospitais veterinários americanos, com proporção de 2:1 de fêmeas/machos (NELSON, 1997; NELSON & FELDMAN, 2001), Duarte et al. (1999) e Duarte et al. (2002) estabeleceram, com base em casuística da FMVZ-USP uma predisposição para as fêmeas não-castradas, em concordância com outros autores, na proporção de 8:1 de fêmeas/machos (LING et al., 1977; MARMOR et al., 1982). Estes dados podem ter como principal fator de discordância o fato de, culturalmente, nos Estados Unidos da América os proprietários de cães que não serão utilizados para fins reprodutivos preferirem castrar os animais de companhia, diminuindo assim o número de cadelas intactas na população e mascarando a importância da progesterona como fator de resistência insulínica.

Diagnóstico

O diagnóstico da diabetes mellitus canina é simples e baseado na observação clínica de emagrecimento, poliúria, polidipsia e polifagia, e confirmada pela constatação da hiperglicemia sérica, associada a glicosúria obrigatoriamente (NELSON, 1997; NELSON & COUTO, 2001), podendo ou não apresentar ainda cetose ou cetoacidose em casos não compensados ou não estabilizados da doença.

Tratamento

O tratamento é feito com controle da ingesta e aplicações de insulina, a escolha do tipo de insulina é feita de acordo com a espécie a ser tratada, no caso dos caninos a insulina mais apropriada é a suína por ser a mais semelhante a canina e a insulina mais indicada para manutenção é a NPH (isófana) de potência média, podendo, de acordo com o caso, serem utilizadas ainda a regular (rápida) ou a lenta (NELSON, 1997; NELSON & COUTO, 2001).

A insulinoterapia inicial em cães é iniciada com as seguintes doses: NPH mista 0,5-1,0 U/kg, SID-BID; Lenta: 0,4-0,5 U/kg, SID-BID; Ultralenta Humana: 0,7 U/kg, SID, podendo ser ajustada a dose de 1 a 2 unidades a cada 4 ou 5 dias.

O objetivo do tratamento consiste em controle glicêmico durante todo o dia (ideal: 100-180 mg/dL) e evitar hiperglicemia pós-prandial (ideal: < 180 mg/dL) (NELSON, 1997; NELSON & COUTO, 2001).

Caso a dose de insulina seja maior que 1,5 U/kg, com ineficiência no controle da glicemia, deve-se pesquisar fatores de resistência insulínica (NELSON, 1997; NELSON & COUTO, 2001).

Como o principal acontecimento durante a insulinoterapia é a hipoglicemia transitória o proprietário deve ser instruído a monitorar a glicemia do animal por meio de glicosímetros portáteis e/ou glicosúria utilizando fita urinária (COHN et al., 2000).

Fatores de resistência insulínica

A diabetes mellitus canina pode e deve ser controlada, porém resistência insulínica pode ser considerada sazonal e dependente de hormônios, devendo-se ser avaliada e os fatores conhecidos desta resistência eliminados, abaixo discutiremos os dois principais fatores de resistência.

Progesterona/Hormônio do crescimento

A progesterona é considerada o hormônio de manutenção da gestação em cadelas, com sua concentração aumentando logo após o pico ovulatório de LH (hormônio luteinizante) (HADLEY, 1975; GRÄF, 1978; PURSWELL & PARKER, 2000; VANNUCCHI, 2000), apresentando pico entre 15 (GRÄF, 1978; VANNUCCHI, 2000) e 18 dias (HADLEY, 1975) e declinando continuamente até o parto ou final do diestro em cadelas não gestantes (HADLEY, 1975; GRÄF, 1978; VANNUCCHI, 2000).

O aumento de níveis séricos de progesterona e/ou estrógeno está correlacionado com o aumento do hormônio do crescimento (GH), este hormônio possui funções catabólicas, com ação no metabolismo de carboidratos e gorduras, interferindo na atuação da insulina em tecidos periféricos, e anabólicas com produção de somatomedinas, que incrementam a condrogênese e o crescimento ósseo (FELDMAN & NELSON, 1987c).

A progesterona atua de duas formas na resistência insulínica, a forma direta, em que diminui o transporte da glicose para os tecidos e indiretamente induzindo a hipersecreção de hormônio do crescimento (GH) pelas glândulas mamárias, neste caso o GH diminui o número de receptores de insulina nas células e também diminui o transporte de glicose aos tecidos (CONCANNON et al., 1980; EIGENMANN, 1984; SELMAN et al., 1994).

Segundo Swenson (1988) o GH atua em músculos e tecido adiposo como antagonista da insulina.

Marmor et al. (1982) atentam para uma associação entre a diabetes mellitus canina e neoplasias mamárias, mesmo benignas, com aumento da secreção de GH nas glândula mamárias, em concordância com Selman et al. (1994).

Selman et al. (1994) demonstraram ainda de forma experimental a diminuição da resistência insulínica após a diminuição das concentrações de progesterona em cadelas submetidas a OSH.

A conclusão que se chega é a de que todas as cadelas não-castradas devem ser submetidas a OSH e mastectomia, em caso de neoplasia mamária, tão logo se faça a estabilização da glicemia e antes do próximo diestro.

Corticosteróides

Os corticosteróides, principalmente os glicocorticóides, tem como atuação no metabolismo da glicose o forte estímulo à gliconeogênese e agindo também como antagonista periférico da insulina. Os corticosteróides atuam também como promotores da hiperlipidemia e hipercolesterolemia, aumentando o índice de deposição de gordura corporal (CONCANNON et al., 1980; SWENSON, 1988) que poderá vir a ser substrato quando de uma possível instalação da cetoacidose.

Metabolismo de nutrientes durante a gestação

Glicose

Segundo Barreto (2002) a composição dos fluidos fetais envolve aspectos bioquímicos e citológicos. A composição bioquímica destes fluidos envolve glicose, eletrólitos e proteínas, entre outros.

Prestes et al. (2001) demonstraram alterações na concentração de glicose em diferentes momentos na gestação de ovelhas, com diminuição gradativa durante a evolução, variação também encontrada por Barreto (2002) em cadelas.

A regulação do fluido fetal humano é feita em parte pela deglutição fetal (BELFORT & ORLANDI, 1983), o mesmo acontecendo em outros mamíferos.

Durante a gestação da cadela diabética, em ocorrendo resistência insulínica, ocorrerá hiperglicemia persistente, podendo haver excesso de glicose também nos fluidos fetais, gerando aporte excessivo de carboidratos ao feto, com possível sobrepeso e dificuldade durante o parto.

Cetoacidose diabética

Segundo Barreto (2002) o pH dos líquidos fetais varia entre 8,55, a 8,37 dos 30 aos 40 dias de gestação, como a cetoacidose diabética é decorrente de um controle inadequado da diabetes mellitus canina ou da resistência insulínica este tipo de acidose metabólica pode, teoricamente, afetar o pH dos líquidos fetais.

Duarte et al. (2002) em estudos de casuística, envolvendo 43 animais determinou como pH médio na cetoacidose de 7.228, enquanto cães normais apresentam pH de 7.302.

Cuidados durante procedimentos cirúrgicos e anestésicos

As cirurgias consideradas eletivas, p.e. correção de catarata, remoção de tumores cutâneos e tratamento periodontal, em geral devem aguardar o bom controle glicêmico. A exceção é a OSH em cadelas não-castradas antes do próximo diestro ou cirurgia corretiva de um fator de resistência insulínica, p.e. mastectomia.

Entre outros motivos para esta necessidade está o fato de que cadelas diabéticas apresentam atividade fagocitária e bactericida diminuída, durante o pré-operatório e o trans-operatório a glicemia deve ser monitorada e aplicações de insulina de ação curta devem ser implementadas, quadros não estabilizados de diabetes mellitus canina podem acarretar, acidose, hiperosmolaridade e alterações hidroeletrolíticas, aumentando o risco anestésico. Como forma de minimizar os efeitos hiperglicemiantes do estresse, deve-se optar por agentes anestésicos que não promovam liberação de hormônios como o GH, cortisol, catecolaminas e glucagon, narcóticos e xilazina devem ser evitados, pois retardam a volta do apetite, etomidato e benzodiazepínicos, podendo-se utilizar infusão contínua (DUARTE, SIMÕES E TOLDO, 2002).

Referências Bibliográficas

BARRETO, C. S. Avaliação bioquímica, citológica e do perfil eletroforético de proteínas no líquido amniótico e alantoideano de cadelas entre 30 e 40 dias da gestação e no momento da cesareana. Botucatu, 2002, 136p, **DISSERTAÇÃO** (Mestrado). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Campus Botucatu, UNESP.

BELFORT, P., ORLANDI, O.V. Placenta e anexos In: _____ **Medicina perinatal**. São Paulo: Manole, 1983, p. 14-51.

CONCANNON, P.W. et al. Growth hormone, prolactin and cortisol in dogs developing mammary nodules and an acromegalic-like appearance during treatment with medroxyprogesterone acetate. **Endocrinology**. v.106, p.1173-1177, 1980.

DUARTE, R. Diabetes mellitus canina: estudo retrospectivo de 238 casos (1995-1999). In: 20º CONGRESSO BRASILEIRO DE CLÍNICOS VETERINÁRIOS DE PEQUENOS ANIMAIS. **ANAIS...** Águas de Lindóia, 1999, p.20.

DUARTE, R. et al. Accuracy of serum β -hydroxybutyrate measurements for the diagnosis of diabetic ketoacidosis in 116 dogs. **J. Vet. Intern. Med.** v.16, p. 411-416, 2002.

DUARTE, R., SIMÕES, D.M.N., TOLDO, A. Anestesia e diabetes. In: FANTONI, D.T., CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002, p.239-250.

EIGENMANN, J.E. Acromegaly in the dog. **Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)**, v.14, p.827-836, 1984.

HADLEY, JC. Total unconjugated oestrogen and progesterone concentrations in peripheral blood during pregnancy in the dog. **J. Reprod. Fertil.** v.44, p.453-60, 1975.

HESS, R.S. et al. Breed distribution of dogs with diabetes mellitus admitted to a tertiary care facility. **JAVMA**. v.216, n.9, p. 1414-1417, 2000.

GRÄF, K.J. Serum oestrogen, progesterone and prolactin concentrations in cyclic, pregnant and lactating beagle dogs. **J. Reprod. Fertil.** v.52, p.9-14, 1978.

LING, G.V. et al. Diabetes mellitus in dogs: a review of initial evaluation, immediate and long-term management, and outcome. **JAVMA**. v.170, n.5, p.521-530, 1977.

MARMOR, M. et al. Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in dogs. **Am. J. Vet. Res.** v.43, n.3, p.465-470, 1982.

NELSON, R.W., COUTO, C.G. Distúrbios do pâncreas endócrino. In:_____. **Medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2 ed., 2001, cap.52, p.580-609.

NELSON, R.W. Diabete melito. In: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**, São Paulo: Manole, 4ed. v.2, cap.117, p.2085-2122, 1997.

PRESTES, N.C. et al. Amniocentesis and biochemical evaluation of amniotic fluid in ewes at 70, 100 and 145 days of pregnancy. **Small ruminant res.** v.39, p. 277-281, 2001.

PURSWELL, B.J., PARKER, N.A. Modern breeding management in dogs. **Vet. Med.** September, p.708-25, 2000.

SELMAN, P.J. et al. Progestin-induced growth hormone excess in the dog originates in the mammary gland. **Endocrinology**. v. 134, n. 1, p. 287-292, 1994.

SWENSON, M.J. Endocrinologia, reprodução e lactação. In:_____. **Dukes fisiologia dos animais domésticos**. Rio de Janeiro:Guanabara, 10 ed., 1988, cap. 48, p.659-687.

VANNUCCHI, C.I. Perfil das proteínas plasmáticas e de fase aguda durante a gestação e diestro: utilização no diagnóstico precoce de gestação em cadelas. São Paulo, 2000, 95p, **DISSERTAÇÃO** (Mestrado). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo.