



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

REPERCUSSÕES OCULARES DE DIABETES MELLITUS EM CÃES E GATOS – ESTUDO
DE 32 CASOS CLÍNICOS

DIOGO CARVALHO MARTINS

CONSTITUIÇÃO DO JURI:

Doutor José Manuel Chéu Limão
Oliveira
Doutora Esmeralda Sofia da Costa
Delgado
Doutor Rodolfo Assis Oliveira
Leal

ORIENTADORA:

Doutora Esmeralda Sofia da Costa
Delgado

2019

LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

REPERCUSSÕES OCULARES DE DIABETES MELLITUS EM CÃES E GATOS – ESTUDO
DE 32 CASOS CLÍNICOS

DIOGO CARVALHO MARTINS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JURI:

Doutor José Manuel Chéu Limão
Oliveira
Doutora Esmeralda Sofia da Costa
Delgado
Doutor Rodolfo Assis Oliveira
Leal

ORIENTADORA:

Doutora Esmeralda Sofia da Costa
Delgado

2019

LISBOA

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar não podia de deixar de agradecer a toda a minha família e em especial aos meus pais, João e Patrícia, por todo o apoio incondicional e carinho durante todo este percurso. Sem eles nada disto seria possível.

À Professora Esmeralda Delgado, por me ter orientado nesta dissertação de mestrado, ter partilhado comigo os seus conhecimentos e entusiasmo pela oftalmologia veterinária e por estar sempre disponível para me ajudar quando necessitei.

À Doutora Simone Falcão e Doutor Marcos Falcão por me darem a oportunidade de estagiar no Hospital Veterinário da Bicuda. Agradeço também a todo o *staff* (médicos, enfermeiros e auxiliares) pela integração e pelos conhecimentos transmitidos.

A todos os estagiários e *staff* do hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária (professores, médicos, enfermeiros e auxiliares) pelo apoio, carinho e ensinamentos que me transmitiram durante este percurso.

Ao Professor Telmo pela ajuda no tratamento de dados e estatística.

Aos meus melhores amigos Rodrigo e Peixoto por me aturarem todos estes anos e estarem sempre comigo nos bons e maus momentos.

Ao grupo dos “gajos”, Józé, Luciano, Renato, Paulino, Tigas, Vasco, Lois e Gui, por estarem sempre prontos para copos e festa.

A todos os meus amigos da faculdade, e em especial o “siesta” (Laura, Saraiva, Lobo, Alice, Carvalho, Chico, João, Barros, Rodrigo, Carolina, Ruivo e Raquel) por terem sido a melhor companhia durante estes maravilhosos anos de curso.

Por fim, quero agradecer à Alice “Patanisca” por estar sempre ao meu lado, pelo carinho e por aturar com os meus disparates. Agradeço também por tornar o meu mundo num país das maravilhas.

RESUMO

REPERCUSSÕES OCULARES DE DIABETES MELLITUS EM CÃES E GATOS – ESTUDO DE 32 CASOS CLÍNICOS

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença relativamente comum nos cães e gatos que pode causar repercussões oculares. As alterações que podem ser encontradas são ao nível da quantidade e qualidade da lágrima, diminuição ou aumento da pressão intraocular, alterações da córnea, depósitos lipídicos, alterações da lente e polineuropatias.

O presente estudo teve como principal objetivo determinar a prevalência de cada repercussão ocular relacionada com a DM, numa amostra de cães e gatos. A amostra incluiu pacientes diabéticos que apresentavam uma ou mais alterações oculares, recebidos no Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Faculdade de Lisboa entre o mês de junho de 2011 e o mês de junho de 2018. Para cada animal foi recolhida e analisada a espécie, raça, idade, sexo, tempo decorrido desde o diagnóstico de DM e o aparecimento de uma repercussão ocular, se a DM estava controlada, valores do teste de Schirmer, pressão intraocular, repercussões oculares observadas, presença de doença sistémica concomitante, se realizou cirurgia no caso de ocorrência de cataratas diabéticas e, em caso afirmativo, se o animal recuperou a visão.

Um total de 27 canídeos e 5 felídeos preencheram os requisitos de inclusão no estudo. A maioria dos cães eram de raça indeterminada (37%) e todos os gatos eram da raça Europeu Comum. As repercussões oculares encontradas foram: cataratas diabéticas (cães: 89%, gatos: 0%), uveíte (cães: 74%, gatos: 40%), queratoconjuntivite seca (cães: 22%, gatos: 80%), glaucoma (cães: 11%, gatos: 0%), distrofia lipídica (cães: 11%, gatos: 0%), polineuropatia diabética (cães: 11%, gatos: 40%) e queratite de exposição (cães: 7%, gatos: 0%). Todos os canídeos que realizaram cirurgia de cataratas por facoemulsificação ficaram visuais. Nos canídeos, verificou-se um maior tempo decorrido entre o diagnóstico de DM e o aparecimento de repercussões oculares em animais com DM controlada versus não controlada ($\chi^2=5$, $p<0.05$).

As repercussões oculares relacionadas com esta doença podem afetar vários constituintes do globo ocular, causando desconforto, perda de visão e consequentemente qualidade de vida. O reconhecimento e tratamento atempado destas repercussões é essencial para a obtenção de um bom prognóstico, logo todos os animais diabéticos deveriam realizar exames oftálmicos completos com alguma regularidade.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; cão; gato; repercussões oculares.

ABSTRACT

OCULAR REPERCUSSIONS OF DIABETES MELLITUS IN DOGS AND CATS – STUDY OF 32 CASES

Diabetes Mellitus (DM) is a relatively common disease in dogs and cats that can cause ocular repercussions. The alterations that can be found are related to the quantity and quality of the tear film, decrease or increase of the intraocular pressure, diseases of the cornea, lipid disorders, lens changes and polyneuropathies.

The main objective of this study was to determine the prevalence of each ocular repercussion related to DM in our study sample. The studied population included dogs and cats diagnosed with one or more ocular alterations, admitted at the Veterinary School Hospital of the Faculty of Veterinary Medicine of the Faculty of Lisbon between June 2011 and June 2018.

For each animal the following parameters were recorded: animal species, race, age, sex, time elapsed since the diagnosis of DM and the appearance of an ocular repercussion, if DM was under control or not, Schirmer test values, intraocular pressure values, ocular repercussions observed, presence of concomitant systemic diseases and, in the presence of diabetic cataracts, if surgery was performed and, if so, if the animal recovered vision.

A total of 27 dogs and 5 cats met the inclusion criteria. The majority of dogs were mixed breed (37%) and all cats were European Domestic Shorthair.

Ocular repercussions found were: diabetic cataract (dogs: 89%, cats: 0%), uveitis (dogs: 74%, cats 40%), dry keratoconjunctivitis (dogs 22%, cats 80%), glaucoma (dogs: 11%, cats: 0%), lipid dystrophy (dogs: 11%, cats: 0%), diabetic polyneuropathy (dogs: 11%, cats 40%) and exposure keratitis (dog: 7%, cats: 0%). All the dogs that underwent phacoemulsification cataract surgery recovered vision. In dogs, there was a longer period of time between the diagnosis of diabetes mellitus and the appearance of ocular repercussions when we compared animals with controlled DM versus uncontrolled DM, this difference being statistically significant ($\chi^2=5$, $p<0.05$).

Ocular repercussions related to this disease can affect several constituents of the eye, causing discomfort, loss of vision and consequently a decrease in the quality of life of the patients. Early recognition and treatment of these repercussions is essential to obtain a good prognosis, therefore all diabetic animals should regularly perform complete ophthalmic exams.

Keywords: Diabetes Mellitus; dogs; cats; ocular repercussions.

ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS	i
RESUMO	ii
ABSTRACT.....	iii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	vi
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	vii
ÍNDICE DE TABELAS.....	vii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	viii
CAPÍTULO I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO	1
1. Estágio curricular - Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa	1
2. Estágio extracurricular - Hospital Veterinário da Bicuda.....	3
3. Estágio extracurricular – Departamento de Oftalmologia do Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa.....	3
CAPÍTULO II - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	4
1. Introdução.....	4
2. Diabetes Mellitus	4
2.1. Diabetes Mellitus em cães	4
2.2. Diabetes Mellitus em Gatos.....	6
3. Repercussões oculares de Diabetes Mellitus	8
3.1. Cataratas	8
3.2. Neuropatia diabética	12
3.3. Retinopatia diabética	17
3.4. Hiperlipidemia.....	18
CAPÍTULO III – REPERCUSSÕES OCULARES DE DIABETES MELLITUS EM CÃES E GATOS – ESTUDO DE 32 CASOS CLÍNICOS	19
1. Introdução.....	19
2. Objetivos	19
3. Materiais e métodos.....	19
4. Resultados.....	23
4.1. Caracterização da amostra	23
4.2. Controlo da glicemia	24
4.3. Alterações oculares observadas	25
4.4. Doenças concomitantes.....	33
5. Discussão.....	34

5.1.	Controlo da glicemia	34
5.2.	Cataratas	34
5.3.	Uveíte	35
5.4.	Queratoconjuntivite seca.....	36
5.5.	Glaucoma	37
5.6.	Distrofia lipídica	37
5.7.	Polineuropatia Diabética	38
5.8.	Queratite de exposição.....	38
5.9.	Doenças concomitantes.....	39
5.10.	Cão versus Gato	39
5.11.	Limitações do estudo	39
6.	Conclusões e perspectivas futuras	41
BIBLIOGRAFIA.....		42
Anexo		48

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - A) Olho de um cão diabético com uma catarata diabética madura demonstrando intumescência e fendas de sutura (Fotografia gentilmente cedida pela Professora Esmeralda Delgado). B) Visualização oblíqua do olho de um cão diabético com seta demonstrando vacúolos na região equatorial do cristalino, muitas vezes são as primeiras evidências de cataratas diabéticas. (adaptado de Miller & Brines 2018 em “Canine Diabetes Mellitus Associated Ocular Disease”).....	10
Figura 2 - A) Microfotografia de uma seção da conjuntiva palpebral ventromedial de um cão diabético com cataratas. Observe nas setas o estreitamento epitelial e a ausência de células caliciformes (PAS; barra de escala = 35 µm) B) Microfotografia de uma seção da conjuntiva palpebral ventromedial de um cão não diabético com cataratas. Observe na seta a abundância de células caliciformes positivas à coloração ácido periódico de Schiff (PAS) e a arquitetura epitelial normal (PAS; barra de escala = 35 µm)(Adaptado de Cullen et al 2005 em “Keratoconjunctival effects of diabetes mellitus in dogs”	14
Figura 3 - Canídeo diabético com cataratas diabéticas bilaterais e com síndrome de Horner unilateral esquerdo (Fotografia gentilmente cedida pela Professora Esmeralda Delgado).....	16
Figura 4 - A) catarata total matura; B) Catarata total matura intumescente (figuras cedidas gentilmente pela professora Esmeralda Delgado).....	27
Figura 5- Olho de um canídeo com KCS, hiperémia conjuntival, neovascularização superficial da córnea e catarata total matura (Fotografia gentilmente cedida pela Professora Esmeralda Delgado).	29
Figura 6 - Olho de um canídeo com congestão conjuntival e episcleral secundária ao glaucoma e catarata total matura (Fotografia gentilmente cedida pela Professora Esmeralda Delgado).....	31
Figura 7- Olho de canídeo com distrofia lipídica periférica, em anel, com neovascularização superficial da córnea (Fotografia gentilmente cedida pela Professora Esmeralda Delgado).....	31

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Número de horas despendido por serviço no Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa.	1
Gráfico 2 - Curva da proporção de canídeos sem repercussões oculares, comparando animais com DM controlada (S) versus animais com DM não controlada (N), ao longo do tempo, utilizando o método de Kaplan-Meier.	24
Gráfico 3 - Resumo das doenças oculares observadas nos animais em estudo.	26
Gráfico 4 - Incidência de cataratas segundo a sua apresentação e fase de desenvolvimento.	26
Gráfico 5 - A) distribuição dos valores de PIO dos olhos dos canídeos em relação aos valores de referência máximos (a vermelho) e mínimos (a verde). B) distribuição dos valores de PIO dos olhos dos felídeos em relação aos valores de referência máximos (a vermelho) e mínimos (a verde).	28
Gráfico 6 - A) distribuição dos valores de TS dos olhos dos canídeos em relação aos valores de referência máximos (a vermelho), de hipossecreção (a verde) e mínimos (a azul). B) distribuição dos valores de TS dos olhos dos felídeos em relação aos valores de referência máximos (a vermelho), de hipossecreção (a verde) e mínimos (a azul).	30

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Diferentes raças, número de casos e respetivas prevalências na amostra.....	23
Tabela 2 - Resumo das doenças oculares observadas nos animais em estudo.....	25

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

HEV-FMV-ULisboa	Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa
UIDI	Unidade de isolamento de doenças infecciosas
SNC	Sistema nervoso central
DM	Diabetes Mellitus
IDDM	Diabetes Mellitus insulino-dependente
NIDDM	Diabetes Mellitus não insulino-dependente
AGL	Ácidos gordos livres
LIU	<i>(Lens induced uveitis)</i> Uveíte induzida pela lente
ND	Neuropatia Diabética
KCS	Queratoconjuntivite seca
TS	Teste de Schirmer
PIO	Pressão intraocular
TFBUT	<i>Tear film break-up time</i>
SH	Síndrome de Horner
SNS	Sistema nervoso simpático
RD	Retinopatia Diabética
IC	Intervalo de confiança
IIQ	Intervalo interquartil
CIN	Cataratas imaturas nucleares
CTM	Cataratas totais maduras
CTMI	Cataratas totais maduras intumescentes

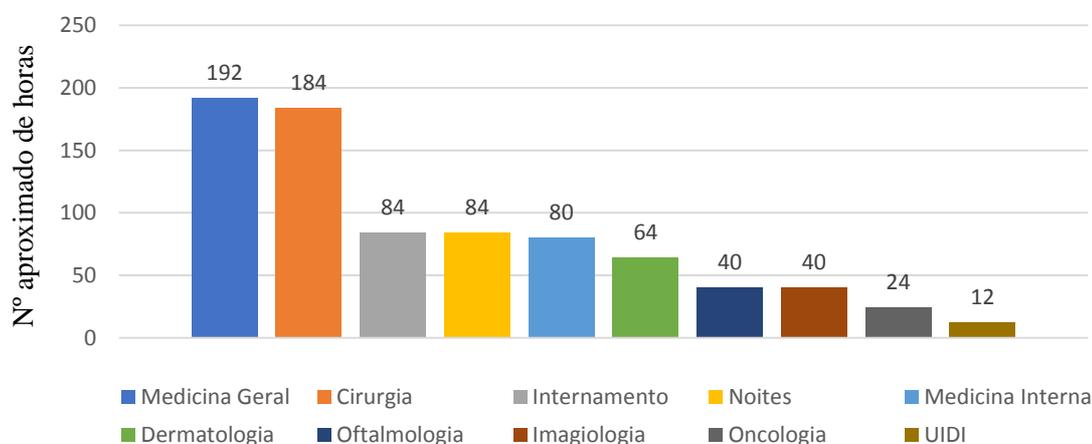
CAPÍTULO I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO

1. Estágio curricular - Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária foi realizado no Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa (HEV-FMV-ULisboa) entre o dia 5 de Março de 2018 e o dia 29 de junho de 2018, perfazendo um total de cerca de 804 horas.

Estas horas foram distribuídas, num sistema rotacional de estagiários, pelos serviços de Medicina geral, cirurgia, internamento, noites, Medicina interna, dermatologia, oftalmologia, imagiologia, oncologia e unidade de isolamento de doenças infecciosas (UIDI) (gráfico 1).

Gráfico 1 - Número de horas despendido por serviço no Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa.



As atividades desenvolvidas durante o estágio foram acompanhadas e guiadas pelo corpo clínico do HEV-FMV-ULisboa, do qual fazem parte Médicos Veterinários, entre os quais alguns Professores, Enfermeiros e Auxiliares.

No serviço de medicina geral, que incluiu consultas de primeira opinião, consultas de seguimento e emergências, o estagiário foi incentivado a reunir histórias pregressas, fazer exames físicos, discutir com o clínico que o acompanhava diagnósticos diferenciais, prognósticos e possíveis tratamentos. Quando necessário, realizou pequenos

procedimentos como, realização de pensos, colheita de sangue, colheita de urina por cistocentese eco-guiada e outras amostras para análises, administração de vacinas e outros tratamentos.

Durante o tempo em internamento, o estagiário discutiu o estado clínico dos animais, que exames deviam ser realizados e possíveis tratamentos, realizou monitorizações, administrou tratamentos por via oral, intramuscular e endovenosa. Realizou também pequenos procedimentos (colocação de cateteres vasculares, algaliação, realização de pequenos pensos, etc.). As atividades realizadas no UIDI foram semelhantes ao internamento, mas com cuidados extra para prevenir a propagação desses agentes infecciosos.

O serviço da noite foi também similar ao de internamento, mas com consultas e cirurgias de emergência.

No serviço de cirurgia, o estagiário teve a oportunidade de seguir casos cirúrgicos de tecidos moles, ortopedia, oftalmologia, cardiologia e dentisteria. O estagiário foi responsável por confirmar que as análises pré-cirúrgicas estavam normais, receber os animais confirmando, com os tutores, que estavam em jejum e se estavam a tomar alguma medicação. Foi também responsável pela colocação de cateteres endovenosos, preparação da medicação pré-anestésica, indução da anestesia, monitorização anestésica, intubação endotraqueal, tricotomia e assepsia do campo cirúrgico, e monitorização pós cirúrgica dos animais. Foi também possível assistir e participar em diversas cirurgias de urgência.

O seguimento de consultas de especialidade, discussão de casos clínicos, realização de endoscopias e a elaboração de relatórios clínicos foram as atividades realizadas no serviço de medicina interna.

Nas consultas de Dermatologia o estagiário recolheu histórias clínicas, realizou exames físicos, participou na colheita de amostras por raspagem superficial e profunda, fita-cola, tricotomia e zaragatoa auricular, na sua coloração (*Diff-Quick*) e na sua avaliação e interpretação ao microscópio óptico. Participou ainda na discussão dos possíveis diagnósticos e opções terapêuticas.

No serviço de Oncologia, além do seguimento de consultas, ajudou no cálculo, preparação e administração de agentes quimioterápicos em doentes oncológicos.

Durante a permanência no serviço de imagiologia foi possível a realização de Tomografias Computorizadas e de radiografias bem como a sua interpretação. Quando necessário foram feitas sedações e anestésias.

Por fim, no serviço de oftalmologia foram realizadas consultas de especialidade onde foram efetuados exames oftálmicos completos, cirurgias como ajudante de cirurgião (cirurgia de cataratas, entrópion, *cherry eye*, úlceras indolentes, etc.) e possíveis diagnósticos diferenciais e tratamentos.

2. Estágio extracurricular - Hospital Veterinário da Bicuda

O primeiro estágio extracurricular foi realizado no Hospital Veterinário da Bicuda entre o dia 1 de novembro de 2017 e o dia 28 de fevereiro de 2018, perfazendo um total 384 horas. Este estágio foi semelhante ao realizado no HEV-FMV-ULisboa. O estagiário maioritariamente seguiu os serviços de medicina geral, internamento, imagiologia e cirurgia.

3. Estágio extracurricular – Departamento de Oftalmologia do Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa

O segundo estágio extracurricular foi realizado no serviço de oftalmologia do HEV-FMV-ULisboa entre o dia 2 de novembro de 2017 e o dia 27 de fevereiro de 2018, perfazendo um total de 272 horas.

Neste estágio o estagiário seguiu exclusivamente o trabalho da Professora Doutora Esmeralda Delgado onde lhe foi possível aprender e aprofundar conhecimentos na área da oftalmologia Veterinária.

Realizou exames oftálmicos completos, discutiu com a docente diagnósticos diferenciais, prognósticos e tratamentos, efetuou exames complementares como gonioscopia e electroretinografias, e foi ajudante de cirurgião em várias cirurgias (cirurgia de cataratas, correção de pálpebras, correção de *cherry eye*, úlceras indolentes, correção de lacerações de córnea, etc.).

CAPÍTULO II - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. Introdução

Uma avaliação oftalmológica pode fornecer informações úteis sobre a natureza e extensão de doenças sistêmicas (Gould & Carter, 2014). Doenças que afetam o sistema nervoso central (SNC) e o sistema vascular estão particularmente propensas a manifestações oculares. A inspeção da úvea, retina e disco ótico do animal, através da córnea e lente à transparência, permite a avaliação da vasculatura periférica e SNC. Como a taxa de fluxo sanguíneo ocular é muito alta, existe um aumento da probabilidade que a vasculatura da úvea e retina seja exposta, e possivelmente filtre células neoplásicas e / ou organismos infecciosos presentes no sangue (Cullen & Webb, 2013).

O exame ocular de animais com uma doença sistêmica é então um componente de diagnóstico essencial de um exame físico completo. Pode ajudar a reduzir a lista de diagnósticos diferenciais prováveis e pode ajudar na organização desta lista de diagnósticos do mais provável para o menos provável (Cullen & Webb, 2013).

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença endócrina que se caracteriza por uma hiperglicemia crônica devido a uma diminuição na produção ou na ação da insulina. A nível oftalmológico esta doença endócrina pode causar alterações várias, sendo importante realizar exames oftalmológicos completos regularmente nestes pacientes para ajudar a diagnosticar, tratar e eventualmente prevenir as repercussões oculares de Diabetes Mellitus.

2. Diabetes Mellitus

2.1. Diabetes Mellitus em cães

A Diabetes Mellitus é uma doença endócrina comum, caracterizada por uma hiperglicemia crônica devido a um deficit na produção, ação ou ambos, de insulina (Federico Fracassi, 2017). A prevalência estimada de DM em cães é de cerca de 1% em hospitais de referência (F. Fracassi et al., 2004) e cerca de 0,3% em clínicas de primeira opinião (Mattin et al., 2014). Dados recolhidos em 89 clínicas Inglesas de primeira opinião revelaram que em 128,210 cães recebidos para consulta, 439 foram diagnosticados com DM, dando uma prevalência aparente de 0.34% (95% CI 0.31% to 0.37%) (Mattin et al., 2014).

2.1.1. Classificação de Diabetes Mellitus no Cão

Ao longo do tempo houve várias tentativas para classificar a DM, mas continua a ser difícil chegar a um consenso definitivo, uma vez que a DM é uma doença heterogénea e multifatorial, não sendo completamente claro se existe variação na patogénese entre raças (Davison, 2018).

Durante o início e na maior parte do século XX, a DM era classificada como juvenil ou de idade adulta, de acordo com o início das manifestações clínicas. Nos anos 80 foram adotadas 3 novas categorias para classificar a doença baseadas nas manifestações clínicas e na necessidade de insulina para prevenir cetose: insulino-dependente DM (IDDM), não insulino-dependente (NIDDM), e outros (DM secundária a pancreatite, endocrinopatias, fármacos ou outras causas). Para o final do século XX, com uma melhor compreensão da fisiopatologia da DM, as terminologias IDDM e NIDDM foram sendo gradualmente substituídas pela DM tipo 1 e tipo 2 (Gilor, Niessen, Furrow, & DiBartola, 2016), uma vez que as anteriores foram baseados em tratamento em vez da etiologia e, portanto, foram consideradas mais confusas do que úteis (Reusch, Joris, & Kooistra, 2010).

A forma mais comum de DM no cão assemelha-se à condição humana tipo 1, caracterizada por hipo-insulinemia permanente, sem aumento de insulina sérica endógena ou concentrações de C-peptídeos após a administração de um secretagogos de insulina (por exemplo, glicose, glucagon, aminoácidos) e uma necessidade absoluta de insulina exógena para controlar a glicémia, evitar cetoacidose e sobreviver. Com raras exceções, todos os cães diabéticos necessitam de insulina exógena para controlar a sua hiperglicemia (Federico Fracassi, 2017).

2.1.2. Fisiopatologia

A DM é o resultado de uma carência relativa ou absoluta da hormona insulina secretada pelas células β do pâncreas. Este deficit, por sua vez, leva a que nos tecidos haja uma diminuição na utilização de glicose, aminoácidos, ácidos gordos, acelera a glicogenólise e gliconeogénese hepáticas, e aumenta a glicose em circulação sanguínea, causando hiperglicemia (Federico Fracassi, 2017). Quando a capacidade de reabsorção tubular de glicose pelos rins é ultrapassada, (concentração de glicose no sangue > 180 to 220 mg/dL), ocorre diurese osmótica, levando a poliúria, glicosúria e secundariamente a polidipsia

(Monroe, Blacksbury, & Virginia, 2014). O balanço calórico negativo resultante da impossibilidade de utilizar a glicose, a perda de algumas calorias pela urina e o exagerado catabolismo tecidual levam a polifagia (Federico Fracassi, 2017).

As consequências da DM são fisiologicamente muito semelhantes às de passar fome. O metabolismo das proteínas fica alterado com uma diminuição na síntese e um aumento na proteólise. Este excesso de aminoácidos aumenta a gliconeogênese hepática levando a uma hiperglicemia ao custo de um balanço azotado negativo, perda de massa muscular e possível caquexia. Uma continuada falta de insulina e de glicose intracelular aceleram o catabolismo dos lípidos o que, por sua vez, levam a um aumento dos níveis de ácidos gordos livres (AGL) no plasma. No fígado, via uma β -oxidação, estes AGL são transformados em acetil-CoA em quantidades excessivas. A acetil-CoA em excedente é então metabolizada em produtos alternativos: corpos cetônicos. Na DM a produção de corpos cetônicos em demasia pode levar a cetoacidose. O aumento da concentração hepática de ácidos gordos também aumenta a síntese hepática de triglicerídeos e lipoproteínas de muito baixa densidade, levando a hiperlipidemia e lipidose hepática (Federico Fracassi, 2017).

2.2. Diabetes Mellitus em Gatos

A DM em gatos tem uma prevalência estimada de 0.25-1% (J. Rand & Gottlieb, 2017). A idade, obesidade, esterilização e gênero já foram identificados como fatores de risco. Mais de 50% dos gatos diabéticos têm mais de 10 anos e a idade foi considerada o fator de risco mais importante. Pensa-se que a obesidade aumenta o risco de um gato desenvolver DM 3 a 5 vezes. Gatos esterilizados têm quase o dobro do risco e gatos macho 1.5 vezes o risco de desenvolver DM. DM em gatos muito jovens é extremamente raro (Hoenig, 2002).

2.2.1. Classificação de Diabetes Mellitus no Gato

Aproximadamente 80% a 95% dos gatos diabéticos aparentam ter DM tipo 2 baseado na histologia das ilhotas de *Langerhans* e nas características clínicas da doença. Uma percentagem relativamente pequena de gatos diabéticos têm outros tipos específicos de diabetes caracterizado por doenças que destroem as células β , tal como pancreatite ou neoplasia, ou algo que cause uma marcada resistência à insulina, como excesso de hormona do crescimento (acromegalia) (J. S. Rand & Marshall, 2005).

2.2.2. Diabetes Mellitus tipo 2 no Gato

A maioria dos gatos com diabetes Mellitus têm uma combinação de secreção inadequada de insulina e uma redução da resposta tecidual à insulina, semelhante ao tipo 2 em humanos. A significância relativa de cada fator varia de gato para gato e por isso cada caso vai responder à insulina de maneira diferente (Cannon, 2018).

2.2.2.1. Resistência à insulina

A redução de sensibilidade à insulina é um fator chave da DM tipo 2. Gatos com DM têm cerca de 6 vezes menos sensibilidade à insulina em comparação com animais saudáveis, causando um aumento na produção hepática de glicose e uma redução da utilização de glicose pelos tecidos periféricos (J. Rand & Gottlieb, 2017).

Vários fatores contribuem para a resistência à insulina, genótipo, obesidade, inatividade física, dieta e fármacos são alguns deles. Alguns gatos têm sensibilidade à insulina intrinsecamente baixa e correm o risco de desenvolver uma tolerância à glicose diminuída com ganho de peso (J. S. Rand & Marshall, 2005). O ganho de peso tem um efeito particularmente profundo na resistência à insulina. Num estudo realizado no ano 2001, a sensibilidade à insulina diminuiu em aproximadamente 50% em gatos que aumentaram o seu peso corporal 44% em 10 meses (Appleton, Rand, & Sunvold, 2001).

Alguns fármacos, especialmente glucocorticoides de longa ação ou administrações repetidas, induzem resistência à insulina e são frequentes precipitadores de sinais clínicos de Diabetes Mellitus em gatos (J. Rand, 2012).

2.2.2.2. Redução da secreção de insulina

A perda da função das células β é outra característica chave da DM tipo 2 (J. Rand, 2012). Obesidade e DM tipo 2 estão associadas a uma inflamação crônica que aumenta a infiltração de citocina e de células imunitárias nos tecidos envolvidos na homeostase energética (gordura, fígado, músculo, ilhotas pancreáticas). Tais infiltrados foram descritos em gatos com DM e obesidade (J. Rand & Gottlieb, 2017).

Além da exaustão de células β devido à resistência crônica à insulina, as células β são perdidas como resultado da deposição de substância amilóide. Fibrilas amilóides maduras

rodeiam as células β , isolando-as dos vasos sanguíneos pancreáticos e fibrilas amilóides imaturas que se formam intracelularmente são altamente tóxicas. Em média, 30% das ilhotas de *Langerhans* são substituídas por substância amilóide em gatos diabéticos, embora alguns gatos tenham deposição amilóide mais marcada. A diabetes evidente requer a perda de mais de 80% das células das ilhotas de *Langerhans* e embora a deposição de substância amilóide por si só não possa causar diabetes em muitos gatos, ela contribui para a perda de células β (J. S. Rand & Marshall, 2005).

Tal como a deposição de substância amilóide, a glicotoxicidade também foi documentada como uma fator para diminuir o número de células β e sua função em gatos (J. Rand & Gottlieb, 2017). A glicotoxicidade é o conceito de que uma hiperglicemia prolongada prejudica a secreção de insulina pelas células β . Inicialmente, a supressão da secreção de insulina é reversível, mas eventualmente o dano às células β torna-se permanente (Reusch et al., 2010).

A perda de células β também ocorre através da pancreatite, e aproximadamente 50% dos gatos diabéticos têm evidências histológicas de pancreatite. Na maioria dos gatos, a gravidade da lesão não é suficiente por si só para causar diabetes, mas contribui potencialmente para a perda de mais células β (J. S. Rand, 2014).

Com um controlo glicémico adequado, alguns gatos recuperam uma função das células β suficiente para que deixem de necessitar de insulina exócrina para manter a euglicémia: este processo denomina-se remissão diabética (J. S. Rand & Marshall, 2005).

3. Repercussões oculares de Diabetes Mellitus

3.1. Cataratas

As cataratas são talvez a complicação ocular mais frequente e precoce encontrada em cães associada a DM (Miller & Brines, 2018). Beam et al refere que aproximadamente 80% dos cães diabéticos irão desenvolver cataratas dentro de 16 meses após o diagnóstico. Nesse estudo, 60% dos cães desenvolveram cataratas dentro de 6 meses após o diagnóstico, o que sugere que esta complicação ocorre rapidamente na maioria dos casos (Beam, Correa, & Davidson, 1999).

3.1.1. Fisiopatologia

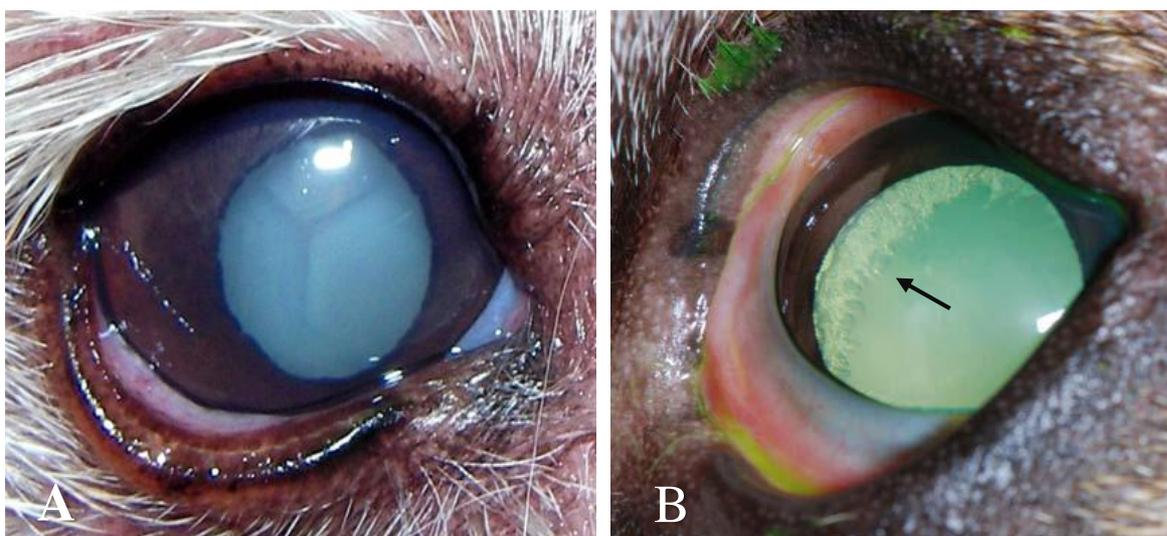
O cristalino é uma estrutura avascular do olho que é livremente permeável à glicose, a sua fonte principal de energia. A glicose entra por difusão para a lente vinda do humor aquoso que a envolve, que é um ultrafiltrado do plasma sanguíneo. Em condições normais, através da via glicolítica anaeróbica, a maioria da glicose é convertida em ácido láctico que depois se difunde para fora da lente e retorna à circulação. No entanto, quando existe uma hiperglicemia persistente, a enzima hexoquinase responsável por esta conversão torna-se saturada (C. Plummer, Specht, & Gelatt, 2007). A glicose em excesso é então desviada para outras vias, tal como a via do sorbitol. A via do sorbitol converte glicose em sorbitol através da enzima aldose redutase. Normalmente, a via do sorbitol é responsável por apenas 5% do metabolismo do cristalino, mas quando existe uma hiperglicemia, mais glicose tem de ser metabolizada por esta via e os produtos metabólicos começam a acumular-se nas células da lente (Basher & Roberts, 1995). O sorbitol não se difunde através das membranas das células do cristalino e a sua acumulação causa um gradiente osmótico que chama água para dentro da lente, o que por sua vez resulta numa dilatação das fibras do cristalino e na sua opacificação. O sorbitol é lentamente metabolizado em frutose, que já se difunde para fora do cristalino. A velocidade destes processos depende da concentração de açúcares e dos níveis endógenos de aldose redutase. Uma das razões para variações na suscetibilidade entre espécies, idades e indivíduos às cataratas diabéticas é a atividade lenticular da redutase da aldose (Cullen & Webb, 2013). Embora não seja especificamente conhecida a causa, os gatos diabéticos não desenvolvem cataratas tão facilmente como os cães. Este facto pode estar relacionado com a menor atividade da aldose redutase em gatos mais velhos comparativamente com cães ou gatos com idade inferior a 4 anos (Richter, Guscelli, & Spiess, 2002). Como a maioria dos gatos que desenvolve DM tem mais de 7 anos de idade, isto parece explicar a menor frequência do desenvolvimento de cataratas em gatos (C. Plummer et al., 2007). Esta teoria ganha mais ímpeto uma vez que Thoresen et al. descreveram a presença de cataratas diabéticas bilaterais num gato macho de 18 semanas de idade (Thoresen, Bjerkås, Aleksandersen, & Peiffer, 2002).

3.1.2. Sinais clínicos

Os achados clínicos durante a formação de cataratas em animais com DM normalmente começam com a formação de vacúolos na região equatorial do cristalino, seguidos por estrias anteriores e posteriores do córtex, com eventual e geralmente rápida progressão para cataratas totais com um grande número de fendas de sutura (Miller & Brines, 2018). (Figura 1- A) Numa fase inicial, estas alterações podem facilmente passar despercebidas se a pupila não estiver totalmente dilatada com o recurso a um agente midriático aplicado topicamente antes da examinação (Basher & Roberts, 1995). (Figura 1- B) Williams demonstrou, através de ecografias B-mode, que lentes com cataratas diabéticas têm um aumento significativo da sua espessura axial quando comparadas com lentes com cataratas não diabéticas. Devido a esta intumescência a câmara anterior também se pode tornar mais estreita, o que pode ser um fator de risco para o aumento da pressão intraocular em consequência da diminuição do ângulo iridocorneal (David L. Williams, 2004).

A uveíte é outra complicação comum em animais com cataratas diabéticas. As proteínas do cristalino, quando ocorre a sua libertação através da cápsula da lente, desencadeiam uma resposta inflamatória, conhecida como uveíte induzida pela lente (LIU), que ocorre em 71%

Figura 1 - A) Olho de um cão diabético com uma catarata diabética madura demonstrando intumescência e fendas de sutura (Fotografia gentilmente cedida pela Professora Esmeralda Delgado). B) Visualização oblíqua do olho de um cão diabético com seta demonstrando vacúolos na região equatorial do cristalino, muitas vezes são as primeiras evidências de cataratas diabéticas. (adaptado de Miller & Brines 2018 em “Canine Diabetes Mellitus Associated Ocular Disease”)



dos pacientes com cataratas (Miller & Brines, 2018; Paulsen, Lavach, Severin, &

Eichenbaum, 1986). A LIU pode ser dividida em duas categorias: facolítica (quando a cápsula da lente se mantém intacta) ou facoclástica (quando existe ruptura da cápsula da lente), sendo a segunda mais grave (Wilcock & Peiffer, 1987). A tumefação associada às cataratas diabéticas pode resultar na ruptura espontânea da cápsula do cristalino e desencadear uma LIU facoclástica mais grave (Wilkie et al., 2006). A LIU pode também levar à formação de sinéquias posteriores, descolamento da retina e glaucoma secundário (Gelatt & MacKay, 2004; Wilcock & Peiffer, 1987).

3.1.3. Tratamento e prognóstico

A cirurgia de cataratas é o único tratamento disponível quando existe a formação de cataratas diabéticas no cão. A taxa de sucesso na extração de cataratas em animais diabéticos é aproximadamente a mesma que em cães não diabéticos (Cullen & Webb, 2013) e apesar da cirurgia de cataratas não ser isenta de complicações, é geralmente bem sucedida, com bons resultados a longo prazo para a visão e satisfação dos tutores (Klein, Krohne, Moore, & Stiles, 2011); (Appel, Maggs, Hollingsworth, & Kass, 2006). A técnica cirúrgica de preferência entre os oftalmologistas veterinários é a facoemulsificação seguida da introdução de uma lente endocapsular (Miller & Brines, 2018).

Anti-inflamatórios não esteróides (ou em certos casos esteróides) e midriáticos de curta ação são o tratamento de eleição para a LIU. Terapêuticas longas, ou mesmo para a vida, são normalmente necessárias para prevenir complicações secundárias ou, pelo menos, reduzir a sua gravidade (C. Plummer et al., 2007).

Recentemente, o tratamento médico de cataratas diabéticas antes do seu desenvolvimento ou numa fase inicial utilizando um inibidor da aldose redutase, tem mostrado sucesso na prevenção e na diminuição da velocidade de progressão das cataratas. Um inibidor da aldose redutase aplicado topicamente, 3 vezes ao dia, durante 1 ano, produziu cataratas com pontuações não significativamente diferentes das pontuações iniciais, enquanto que as pontuações das cataratas do grupo placebo aumentaram. (Kador, Webb, Bras, Ketring, & Wyman, 2010).

Algumas evidências preliminares mostram que suplementos como o ácido alfa-lipóico podem também ser úteis para prevenir ou retardar a formação de cataratas diabéticas (D. Williams, 2017).

3.2. Neuropatia diabética

A neuropatia diabética (ND) é caracterizada por uma desmielinização segmentar e uma degeneração axonal, mas o mecanismo que leva a estas alterações ainda não é conhecido (Good, Maggs, Hollingsworth, Scagliotti, & Nelson, 2003). Existem várias teorias sobre a patogênese da ND, alterações na via metabólica do poliol levando a desequilíbrios metabólicos nos tecidos nervosos, alterações vasculares que contribuem para a hipóxia de tecidos nervosos e comprometimento da condução nervosa têm sido propostos como possíveis mecanismos que contribuem para a ND (Muñana, 1995).

O desenvolvimento de uma neuropatia como uma complicação do DM parece ocorrer como uma complicação de longo prazo, ocorrendo mais frequentemente vários meses ou anos após o diagnóstico original de DM, mas pode-se desenvolver até 3 meses após o diagnóstico. A recuperação completa dos nervos é variável e não é observada em todos os casos (Foote, Michau, Welihozkiy, & Stine, 2018).

Em humanos, já foi demonstrado repetidas vezes que uma regulação apertada dos níveis de glicose no sangue diminui a gravidade e reduz o risco de neuropatias (Pop-busui et al., 2016). Em cães não foi observada uma correlação significativa entre o controle de níveis sanguíneos de glicose e doenças oculares secundárias à DM (Foote et al., 2018).

3.2.1. Diminuição da sensibilidade da córnea

Os nervos corneanos que surgem dos ramos oftálmicos do nervo trigêmeo, compreendem à ramificação aferente das vias neurais que fornecem estímulos sensoriais essenciais envolvidos tanto na lacrimação quanto no pestanejar. Em animais saudáveis, estes nervos são vitais para a proteção da córnea e o comprometimento da sensibilidade da córnea deixa o epitélio da córnea vulnerável tanto ao trauma (por exemplo, erosões epiteliais) como à dessecação (Miller & Brines, 2018). Estes nervos também regulam a expressão do colagénio da córnea e a função e integridade das células epiteliais. Portanto, uma diminuição na sensibilidade da córnea tem implicações substanciais na cicatrização desta (Good et al., 2003).

Cães diabéticos têm a sensibilidade da córnea significativamente reduzida quando comparado com cães não diabéticos, normoglicémicos (Cullen, Ihle, Webb, & McCarville, 2005; Good et al., 2003). *Good et al* demonstrou, utilizando um estesiómetro *cochet-*

bonnet, que os cães diabéticos têm a sensibilidade da córnea significativamente reduzida em todas as regiões testadas comparado com animais não diabéticos com a mesma idade, conformação do crânio e sexo (Good et al., 2003). Por estas razões, animais diabéticos com úlceras da córnea devem ser monitorizados mais de perto e tratados mais agressivamente (Good et al., 2003).

Atualmente, não há um tratamento específico para a diminuição da sensibilidade (C. Plummer et al., 2007), mas abordagens médicas voltadas para a prevenção ou reversão da hipossensibilidade corneana em ratos diabéticos e humanos têm demonstrado resultados promissores. A aplicação tópica de um inibidor da aldose redutase preveniu a degeneração axonal, melhorou a morfologia epitelial e aumentou a sensibilidade da córnea tão cedo quanto apenas 2 meses após o início do tratamento (H. Hosotani, Ohashi, Yamada, & Tsubota, 1995; Hisashi Hosotani, Ohashi, Kinoshita, Matsumoto, & Awata, 1996).

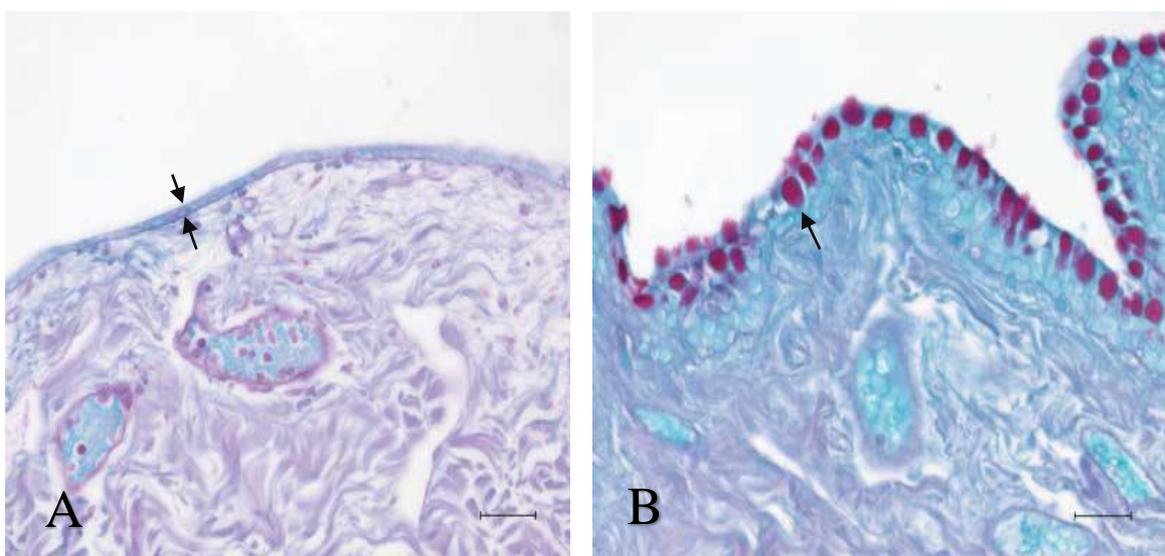
3.2.2. Queratoconjuntivite seca

A lágrima é classicamente descrita como sendo composta de 3 camadas que se condensam na superfície ocular: aquosa (segregada pela glândula lacrimal e pela glândula da terceira pálpebra), mucina (segregada pelas células caliciformes conjuntivais) e lipídica (segregada pelas glândulas de Meibomius). A lágrima contém enzimas, moléculas de sinalização e metabolitos essenciais para a manutenção da função fisiológica da superfície ocular (Miller & Brines, 2018). A queratoconjuntivite seca (KCS), xerofthalmia ou olho seco, é uma condição inflamatória aguda, ou mais frequentemente crônica, que afeta tanto a córnea como a conjuntiva, resultante de uma diminuição na produção de lágrimas, particularmente da componente aquosa (Sansom & Barnett, 1985). O diagnóstico de KCS no cão pode ser baseado num teste de *Schirmer* (TS) < 15 mm/min combinado com a presença de sinais clínicos como blefarospasmo, hiperemia conjuntival, descarga mucoide, vascularização da córnea, pigmentação e ulceração, ou aparência sem brilho da córnea (Giuliano, 2013). DM e KCS concomitantes já foram documentadas em cães (Cullen et al., 2005; Miller & Brines, 2018; D. L. Williams, Pierce, Mellor, & Heath, 2007).

O TS mede tanto a produção lacrimal basal como a produção reflexa. Como os animais diabéticos têm a sensibilidade da córnea reduzida, esta é provavelmente responsável por afetar negativamente a produção lacrimal reflexa, resultando num TS mais baixo (Miller & Brines, 2018). Num estudo retrospectivo, 27.8% (5 em 18) dos cães diabéticos foram

diagnosticados com KCS e a média geral de produção de lágrimas entre todos os cães diabéticos testados (18) foram inferiores a 12.3 mm/min (D. L. Williams et al., 2007). Alterações qualitativas na composição das lágrimas, como deficiência em mucina, também podem surgir e levar a instabilidade do filme lacrimal (Miller & Brines, 2018). *Tear film break-up time* (TFBUT) já foram referidos como sendo significativamente mais curtos tanto em Humanos com diabetes quando comparados com indivíduos saudáveis (Dogru, Katakami, & Inoue, 2001), como em cães diabéticos (Cullen et al., 2005). O TFBUT é uma medida da estabilidade do filme lacrimal pré-corneano, tempos de rutura mais rápidos indicam que a superfície ocular tem comprometida a capacidade de reter uma cobertura de lágrima homogênea (Giuliano, 2013) e pode ser usado para apoiar um diagnóstico presuntivo de disfunção qualitativa do filme lacrimal (Cullen et al., 2005). Cullen et al demonstrou, num pequeno estudo, que cães diabéticos com cataratas exibiam variados graus de displasia epitelial conjuntival, por vezes com metaplasia escamosa e reduzida densidade média de células caliciformes, em comparação com grupos de cães não diabéticos com cataratas e não diabéticos sem cataratas (figura 2). Neste estudo, a redução

Figura 2 - A) Microfotografia de uma seção da conjuntiva palpebral ventromedial de um cão diabético com cataratas. Observe nas setas o estreitamento epitelial e a ausência de células caliciformes (PAS; barra de escala = 35 µm) B) Microfotografia de uma seção da conjuntiva palpebral ventromedial de um cão não diabético com cataratas. Observe na seta a abundância de células caliciformes positivas à coloração ácido periódico de Schiff (PAS) e a arquitetura epitelial normal (PAS; barra de escala = 35 µm) (Adaptado de Cullen et al 2005 em "Keratoconjunctival effects of diabetes mellitus in dogs")



na densidade média de células caliciformes não exibiu resultados estatisticamente

significativos, provavelmente devido ao tamanho reduzido da amostra (Cullen et al., 2005), uma vez que em estudos realizados em Humanos essa redução apresentou significância estatística (Dogru et al., 2001; Gupta, Mengi, & Bhardwaj, 2010). A perda de células caliciformes, secundária ao dano epitelial da córnea e conjuntiva, causado pela neuropatia diabética, tem sido descrita como a patogênese da redução na produção de mucina, levando à instabilidade do filme lacrimal (Misra et al., 2014).

A produção de lágrimas deve ser monitorada de modo seriado em todos os cães diabéticos, e o exame da superfície ocular e da função lacrimal devem tornar-se exames de rotina nas consultas de acompanhamento (Miller & Brines, 2018). Na população canina diabética, as formas subclínicas ou mais leves de KCS são mais prevalentes do que as formas graves. O tratamento precoce de cães com formas mais leves, ou subclínicas, de KCS torna mais provável que este seja bem-sucedido quando comparado com iniciar o tratamento quando os sinais clínicos de KCS são já evidentes (D. L. Williams et al., 2007).

O tratamento é baseado na aplicação tópica de estimulantes de produção de lágrima como a ciclosporina, ou quando apropriado, versões compostas de ciclosporina e tacrolimus devem ser consideradas quando deparados com baixa produção de lágrimas em cães diabéticos. Estes fármacos não só estimulam a produção lacrimal, como suprimem a inflamação, inibindo a expressão de citocinas e quimiocinas inflamatórias, promovendo assim a saúde epitelial da córnea (Miller & Brines, 2018).

A suplementação com lágrima artificial em vez de estimulantes de produção deve ser considerada para proteger a córnea durante períodos anestésicos e pós-operativos, uma vez que nesses períodos a produção diminui e pode só voltar a aumentar 2 semanas mais tarde (Gemensky-Metzler, Sheahan, Rajala-Schultz, Wilkie, & Harrington, 2015).

3.2.3. Síndrome de Horner

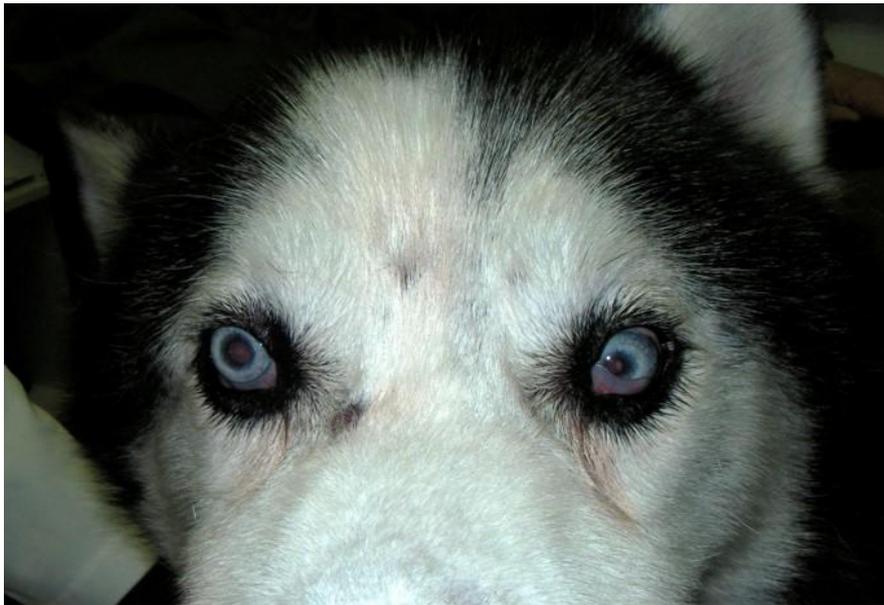
A síndrome de Horner (SH) resulta da desinervação simpática do músculo dilatador da íris e da desinervação dos músculos do tarso e da órbita. Os sinais clínicos são miose, ptose e enoftalmia, com protrusão passiva da membrana nictitante (Jones & Studdert, 1975) (figura 3).

O músculo dilatador da íris, após ter sido desinervado, torna-se hipersensível a estimuladores do sistema nervoso simpático (SNS), como as catecolaminas, através de um fenómeno de *denervation hypersensitivity*. O diagnóstico pode ser confirmado via uma

injeção ou instilação no olho de uma quantidade relativamente pequena de epinefrina, ou outro estimulador do SNS, que em animais com SH causa midríase (Gum & MacKay, 2013).

A SH provocada por uma ND já se encontra relatada na literatura (Foote et al., 2018; D. Williams, 2017). Foote et al demonstrou, num estudo retrospectivo, que os pacientes

Figura 3 - Canídeo diabético com cataratas diabéticas bilaterais e com síndrome de Horner unilateral esquerdo (Fotografia gentilmente cedida pela Professora Esmeralda Delgado).



diabéticos tinham um risco significativamente mais alto de desenvolver a SH quando comparados com os não diabéticos, 8.7% (17 em 196) dos cães diabéticos apresentavam SH enquanto que nenhum (0 em 442) dos animais não diabéticos foi diagnosticado com a doença. A duração média da DM antes do desenvolvimento da SH foi de 743 dias (Foote et al., 2018). Na SH, bem como noutras neuropatias diabéticas, a recuperação nervosa total é variável e não é verificada em todos os casos. No estudo de Foote e colaboradores, dos 15 dos animais que voltaram para consultas de seguimento, 7 tiveram uma recuperação completa e 8 apresentaram melhorias (Foote et al., 2018).

3.2.4. Paralisia do nervo facial

A paralisia do nervo facial em pacientes com DM devida à ND já está descrita tanto em Humanos (E., 2002; Özer, 2018) como no cão (Foote et al., 2018; Miller & Brines, 2018).

Nesta condição, os músculos de um lado da face de repente ficam fracos ou mesmo paralisados devido ao mau funcionamento do sétimo nervo craniano. Isso causa a queda do lado afetado do rosto e a incapacidade, total ou parcial, de manter um olho fechado e de pestanejar (Özer, 2018).

A DM é a quarta causa mais comum de paralisia do nervo facial em Humanos (E., 2002). A prevalência da paralisia do nervo facial em cão e gato não é conhecida mas suspeita-se que ocorra com maior frequência em animais diabéticos quando comparado com não diabéticos (Miller & Brines, 2018).

3.3. Retinopatia diabética

A causa da retinopatia diabética (RD) não é totalmente conhecida, mas é provável que seja de origem multifatorial. As etiologias propostas incluem alterações bioquímicas secundárias à hiperglicemia e aumento da atividade da aldose redutase, produtos finais de glicação avançada, alterações hemodinâmicas e perda de endotélio e pericitos vasculares (Bussel, Berkowitz, McFarland, Lynch, & Chitkara, 2010; Muñana, 1995; Stitt, 2003).

A retinopatia diabética é uma doença complexa e é provavelmente influenciada por vários fatores, incluindo idade, duração do diabetes, controle glicêmico, pressão arterial sistêmica e, possivelmente, fatores genéticos e endócrinos (Landry, Herring, & Panciera, 2004).

Os achados oftalmoscópicos em cães com RD incluem microaneurismas, hemorragias retinianas, dilatação e tortuosidade de vénulas retinianas, hiper-reflectividade da porção tapetal da retina e exsudatos coriorretinianos (Barnett, 1981; Landry et al., 2004).

A RD é comum em humanos e é uma das principais causas de cegueira. Em contraste, a RD em cães é relatada como rara e de baixa gravidade (Cullen & Webb, 2013; Miller & Brines, 2018; Muñana, 1995). A aparente reduzida prevalência e baixa gravidade da RD em cães tem sido atribuída ao tempo necessário para o desenvolvimento da retinopatia diabética e ao tempo de vida relativamente mais curto dos cães, em comparação com os humanos (Gepts & Toussaint, 1967). No entanto, pelo menos um caso de perda de visão num cão já foi descrito (Toole, Miller, & Hazel, 1984).

A RD pode ser suspeitada na oftalmoscopia, mas a angiografia fluoresceínica é necessária para a sua confirmação clínica (Cullen & Webb, 2013).

Num estudo, após cirurgia de cataratas, 21% (11 de 51) dos cães diabéticos apresentavam hemorragias retinianas e microaneurismas visíveis quando comparados com 0,6% (1 de

174) dos cães não diabéticos (Landry et al., 2004).

Nenhum tratamento para RD no cão é atualmente recomendado (Miller & Brines, 2018).

3.4. Hiperlipidemia

A hiperlipidemia é outro problema comum em pacientes diabéticos, especialmente quando eles não são tratados ou são insuficientemente regulados (C. Plummer et al., 2007).

A atividade da lipoproteína lipase está diminuída em pacientes com deficiência de insulina, o que resulta em níveis elevados de quilomícrons e lipoproteínas de muito baixa densidade. Como consequência, os pacientes diabéticos frequentemente apresentam níveis de triglicéridos marcadamente elevados e níveis de colesterol moderadamente aumentados (Halenda & Moore, 1998).

As manifestações oculares de hiperlipoproteinemia que têm sido relatados em pequenos animais incluem *lipemia retinalis*, *lipid-laden aqueous humor* e distrofia lipídica da córnea (Cullen & Webb, 2013; Halenda & Moore, 1998; Sottiaux, 1999). Em pacientes com *lipemia retinalis*, os vasos da retina exibem uma cor branca ou rosa cremoso, que é reminescente de sangue retirado de um animal que recentemente ingeriu uma refeição rica em lípidos. Nos casos de *lipid-laden aqueous humor*, inflamação, como a associada à uveíte, pode alterar a permeabilidade dos vasos, levando ao derrame dessas moléculas. Os lipídios entram assim no olho e fazem com que o humor aquoso pareça turvo, variavelmente nublado e, em alguns casos, completamente opaco. A distrofia lipídica da córnea é uma descrição não específica da deposição lipídica bilateral na córnea não associada a quaisquer sinais de inflamação ocular (Crispin, 1993; C. Plummer et al., 2007). O desenvolvimento da distrofia lipídica não está associado a uma doença sistêmica, como a diabetes, mas sim como consequência de um defeito no metabolismo dos fibroblastos da córnea. No entanto, a hiperlipoproteinemia causada pela diabetes pode aumentar a velocidade de evolução da opacidade (Cooley & Ii, 1990; Crispin, 1993).

A maioria dos distúrbios lipídicos e suas manifestações oculares podem ser melhoradas com o tratamento e controle da diabetes, com recurso a uma terapia dietética baixa em lípidos, bem como com o tratamento da uveíte associada (Crispin, 1993; Halenda & Moore, 1998; C. Plummer et al., 2007).

CAPÍTULO III – REPERCUSSÕES OCULARES DE DIABETES MELLITUS EM CÃES E GATOS – ESTUDO DE 32 CASOS CLÍNICOS

1. Introdução

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença endócrina que se caracteriza por uma hiperglicemia crónica devido a uma diminuição na produção ou na ação da insulina.

A nível oftalmológico esta doença endócrina pode causar alterações várias, sendo importante realizar exames oftalmológicos regulares nestes pacientes para ajudar a diagnosticar, tratar e eventualmente prevenir as repercussões oculares de Diabetes Mellitus. Com o intuito de contribuir para o conhecimento e prevenção das principais repercussões oculares de Diabetes Mellitus em cães e gatos, no âmbito da presente dissertação de mestrado foi realizado um estudo no qual se avaliaram as alterações oftálmicas encontradas numa amostra de 27 cães e 5 gatos diabéticos, seu tratamento e evolução.

2. Objetivos

Neste trabalho pretendeu-se avaliar as principais repercussões oculares numa amostra de 27 cães e 5 gatos diabéticos.

Pretendeu-se averiguar as prevalências de cada repercussão ocular da doença, se existiam raças e idades mais afetadas pelas repercussões oculares da Diabetes Mellitus, se existiam relações entre as diferentes alterações diagnosticadas, qual a influência do controlo glicémico na ocorrência de consequências desta doença ao nível do globo ocular, e, por fim, quanto tempo após o diagnóstico de DM é que em média estas alterações surgiam.

3. Materiais e métodos

A amostra em estudo foi constituída por 32 animais que se apresentaram à consulta no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa.

Alguns animais apresentaram-se à consulta de medicina interna e foram encaminhados para a consulta de Oftalmologia para realizar um rastreio oftalmológico.

Outros animais apresentaram-se à consulta de Oftalmologia com o diagnóstico de DM com repercussões oculares da doença a necessitar de uma intervenção terapêutica.

a. Tipo de estudo

O estudo realizado foi maioritariamente do tipo retrospectivo, incluindo também uma parte prospetiva, na medida em que alguns dos casos foram recolhidos presencialmente ao longo do período de estágio curricular.

b. Critérios de inclusão na amostra

Para serem incluídos neste estudo, os animais deveriam pertencer à espécie *Canis familiaris* ou *Felis silvestris catus* e apresentar ou ter apresentado sinais clínicos compatíveis com DM, tais como, polidipsia, poliúria, polifagia e perda de peso.

Para além dos critérios já referidos, os animais deveriam, ainda, ter apresentado ou apresentarem pelo menos uma das seguintes condições: um valor de glicose superior a 200 mg/dL em jejum; concentrações de frutamina superiores a 550 micromol/L; curvas de glicémia em que o nadir fosse menor do que 90 mg/dL e/ou em que o máximo ultrapassasse os 300 mg/dL.

Para os casos clínicos recolhidos retrospectivamente foi utilizada a base de dados do Serviço de Oftalmologia do Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa em conjunto com as respetivas fichas clínicas obtidas nos programas informáticos QVet e Guruvet.

Os casos incluídos no estudo prospetivo foram avaliados no Hospital Escolar no período decorrido entre Junho de 2011 e Junho de 2018.

c. Procedimentos

Todos os animais incluídos neste estudo foram sujeitos a um exame oftalmológico completo que incluiu:

- Avaliação do historial clínico, queixas primárias, doenças concomitantes e tratamentos.

- Observação do animal à distância: movimentos e comportamento em relação ao meio ambiente, simetria facial, secreções oculares bem como a posição, movimentos e tamanho dos globos oculares.
- Exame *hands-on*: avaliação da resposta de ameaça, do reflexo de encadeamento, dos reflexos palpebrais, do reflexo corneano, dos reflexos pupilares direto e indireto, do teste de Schirmer (*Schirmer Tear Test Strips*®; Eickmeyer®, Surrey, Reino Unido), tonometria com o TonoVet (Icare Finland OY, Espoo, Finlândia), biomicroscopia com lâmpada de fenda (Kowa SL15, Kowa Company.Ltd, Tóquio, Japão) em condições de luminosidade reduzida antes e depois da aplicação de um agente midriático (Tropicil top® 1%, Edol, Linda-a-Velha, Portugal), e fundoscopia (*PanOptic Ophthalmoscope*®; Welch Allyn, Nova Iorque, Estados Unidos da América) quando esta era possível. Por vezes não era possível de realizar devido a opacidade da lente provocada pela presença de cataratas.
- Quando se justificava, realizava-se a avaliação da integridade da córnea através da coloração com o teste de fluoresceína (*Fluorescein*®; Haag-Streit International, Köniz, Suíça). Nalguns casos, nomeadamente no contexto pré-cirúrgico de cataratas, os animais foram também submetidos a exames complementares de diagnóstico, tais como gonioscopia, para examinar o ângulo iridocorneal, eletrorretinografia para avaliar a funcionalidade elétrica da retina e ecografia ocular para biometria do globo ocular e estudo da câmara vítrea e espaço retrobulbar.

d. Variáveis em estudo

Para cada animal foram recolhidos e analisados os seguintes parâmetros:

a espécie, a raça, a idade, o sexo, o tempo decorrido desde o diagnóstico de DM e o aparecimento de uma repercussão ocular, se a DM estava controlada ou não, TS de ambos os olhos, PIO de ambos os olhos, repercussões oculares observadas, presença de doença sistémica concomitante, se realizou cirurgia no caso de ocorrência de catarata diabética e, em caso afirmativo, se o animal recuperou a visão.

e. Processamento de dados e análise estatística

A análise estatística e organização dos dados foi efetuada com o auxílio do programa Excel® do Microsoft Office 2018 (versão 16.21) e do programa estatístico R® versão 3.5.1., com a extensão Rcmdr (R commander).

Para o cálculo do intervalo de confiança (IC) foi utilizado o método de Wilson com um nível de confiança de 95% (Brown, Cai, & Dasgupta, 2001).

Para a análise de sobrevivência foi utilizado de método de *Kaplan-Meier*.

4. Resultados

4.1. Caracterização da amostra

Um total de 32 animais foram selecionados para inclusão neste estudo, 27 canídeos e 5 felídeos.

Dos cães, 20 eram fêmeas e 7 machos, apresentando uma idade mediana de 9 anos com um IIQ de 3.7.

Predominantemente, os cães não tinham raça definida (37% 10 cães em 27), encontrando-se as raças presentes na amostra e respetiva prevalência discriminadas na Tabela 1.

O tempo decorrido desde o diagnóstico de DM até à sua apresentação à consulta de oftalmologia correspondeu a uma mediana de 6 meses com um IIQ de 14.

Dos gatos, 1 era fêmea e 4 machos, tendo uma idade mediana de 11 anos com um IIQ 2. Todos os gatos eram da raça Europeu Comum. O tempo decorrido desde o diagnóstico de DM até à sua apresentação à consulta de oftalmologia exibiu uma mediana de 5.5 meses com um IIQ de 15.5.

Tabela 1- Diferentes raças, número de casos e respetivas prevalências na amostra

Raça	Nº de casos	Percentagem (%)
Indefinida	10	37.04
Labrador Retriever	4	14.81
Yorkshire Terrier	3	11.11
Spitz Anão	2	7.41
West Highland White Terrier	2	7.41
Caniche	1	3.70
Epagneul Breton	1	3.70
Husky Siberiano	1	3.70
Samoyedo	1	3.70
Teckle	1	3.70
Pequinês	1	3.70
Total	27	3.70

4.2. Controlo da glicemia

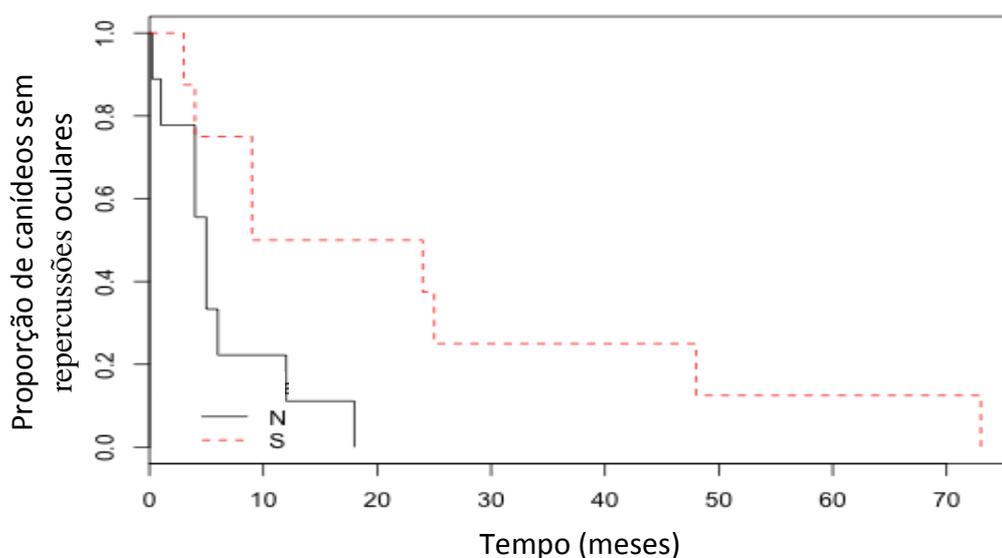
Foi considerado que os animais tinham os valores de glicémia controlados quando não apresentavam sinais clínicos de DM como, por exemplo, polidipsia, poliúria, polifagia e perda de peso, os valores de glicemia sanguíneos variavam entre 90 e 250-300 mg/dL e/ou as concentrações de frutossamina sérica variavam entre 360 e 550 micromol/L.

Do total de 27 canídeos, para 5 dos animais não eram conhecidos os valores do controlo da glicemia e dos restantes 22 cães, 50% (IC 31-69%) (11 cães em 22) tinham a glicemia controlada e 50% (IC 31-69%) (11 cães em 22) não tinham a glicemia controlada.

Dos 5 felídeos, num dos casos não era conhecido o controlo da glicemia e nos restantes 4 gatos, nenhum deles (4 gatos em 4) tinha a glicemia controlada, o que corresponde a 100% dos casos (IC 51-100%).

Para avaliar se existia uma diferença significativa entre os canídeos com glicemia controlada versus os canídeos com a glicemia não controlada, no que respeita ao tempo decorrido entre o diagnóstico de DM e o aparecimento de repercussões oculares, foi utilizada uma análise de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier. (gráfico 2) A diferença entre as curvas dos animais com a DM controlada versus os animais com a DM não controlada, no presente estudo, foi estatisticamente significativa ($\chi^2=5$, $p < 0.05$).

Gráfico 2 - Curva da proporção de canídeos sem repercussões oculares, comparando animais com DM controlada (S) versus animais com DM não controlada (N), ao longo do tempo, utilizando o método de Kaplan-Meier.



4.3. Alterações oculares observadas

Foram encontrados sete tipos de alterações oculares nos animais em estudo. Estas foram, respetivamente, cataratas, uveíte, queratoconjuntivite seca, glaucoma, distrofia lipídica, polineuropatia diabética e queratite de exposição (Tabela 2, Gráfico 3).

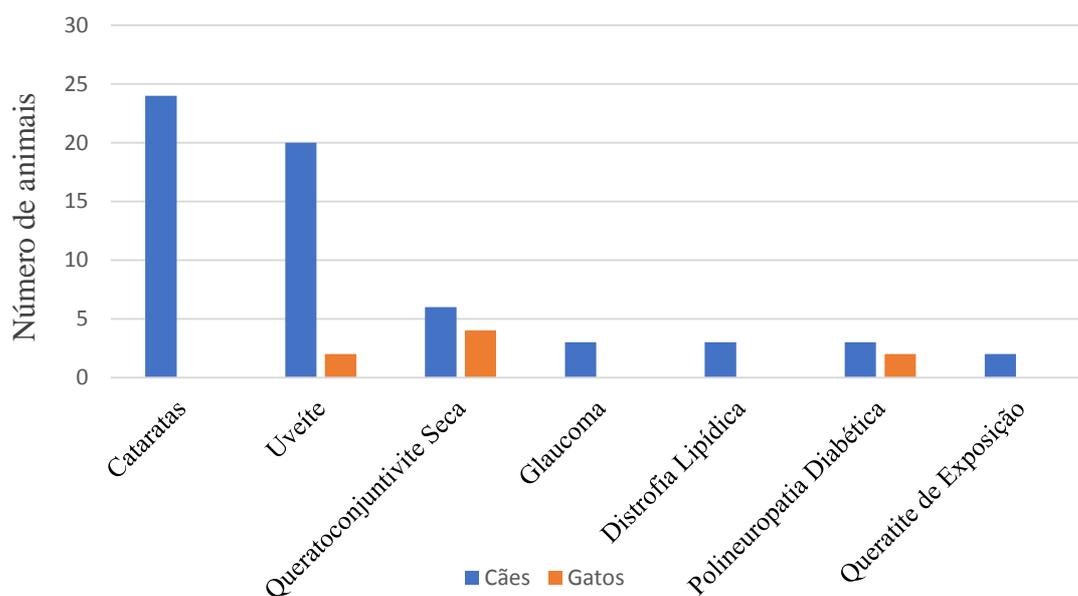
Nos canídeos, a repercussão ocular mais frequente foi a formação de cataratas em 24 casos e a menos frequente foi a queratite de exposição em 2 animais.

Nos felídeos a repercussão ocular mais frequente foi a queratoconjuntivite seca em 4 casos e as menos frequentes foram a uveíte e a polineuropatia diabética diagnosticadas em 2 animais. Nenhum animal apresentou cataratas, glaucoma, distrofia lipídica nem queratite de exposição.

Tabela 2 - Resumo das doenças oculares observadas nos animais em estudo.

Doenças oculares	Cataratas	Uveíte	Queratoconjuntivite seca	Glaucoma	Distrofia Lipídica	Polineuropatia Diabética	Queratite de exposição
Nº de Cães (n=27)	24	20	6	3	3	3	2
% de Cães	89% (IC 72-96%)	74% (IC 55-87%)	22% (IC 11-41%)	11% (IC 4-28%)	11% (IC 4-28%)	11% (IC 4-28%)	7% (IC 2-23%)
Nº de Gatos (n=5)	0	2	4	0	0	2	0
% de Gatos	0% (IC 0-43%)	40% (IC 12-77%)	80% (IC 38-96%)	0% (IC 0-43%)	0% (IC 0-43%)	40% (IC 12-77%)	0% (IC 0-43%)

Gráfico 3 - Resumo das doenças oculares observadas nos animais em estudo.

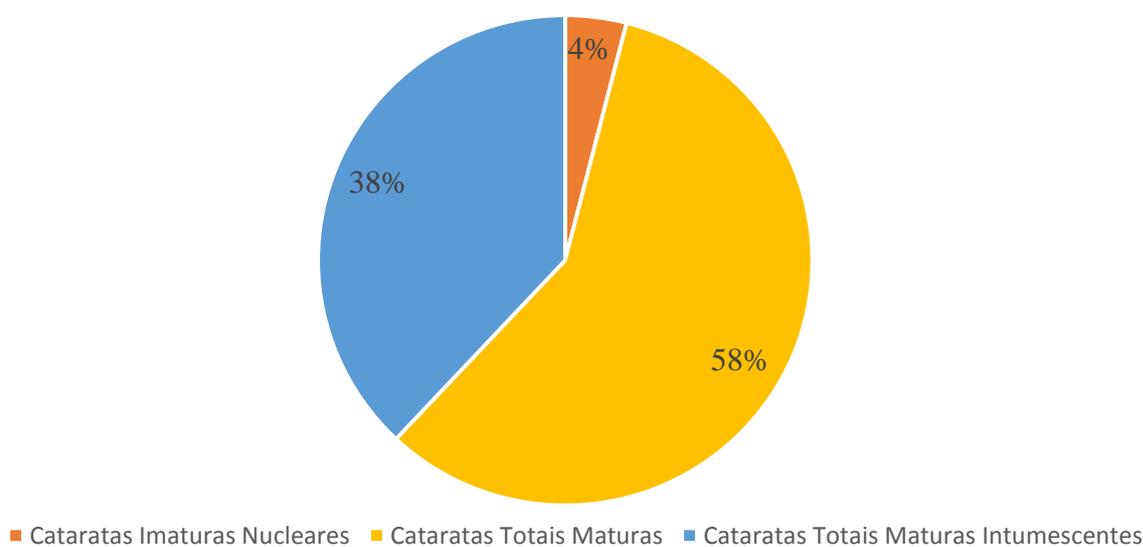


4.3.1. Cataratas

As cataratas diabéticas foram a doença ocular mais observada nos canídeos, com 89% de incidência (IC 72-96%) (24 cães em 27). Pelo contrário, nenhum dos felídeos se apresentou com esta doença à consulta (0 gatos em 5).

As cataratas foram divididas (gráfico 4) em cataratas imaturas nucleares (CIN), cataratas totais maduras (CTM) e em cataratas totais maduras intumescentes (CTMI) segundo a sua apresentação e estágio de desenvolvimento.

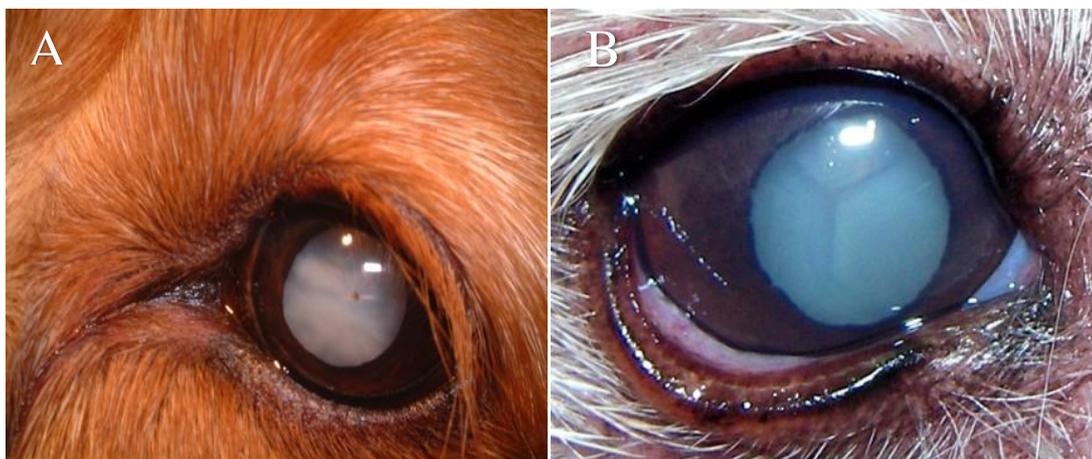
Gráfico 4 - Incidência de cataratas segundo a sua apresentação e fase de desenvolvimento.



Dos 24 cães com cataratas, 14 (58%) apresentavam CTM, 9 (38%) apresentavam CTMI e apenas 1 (4%) apresentava CIN.

A figura 4 mostra exemplos de algumas das cataratas observadas.

Figura 4 - A) catarata total matura; B) Catarata total matura intumescente (figuras cedidas gentilmente pela professora Esmeralda Delgado)



Apenas 2 (8%) destes canídeos com cataratas foram diagnosticados com luxação da lente como complicação da presença de catarata não tratada.

O tempo decorrido entre o diagnóstico de DM e a apresentação de cataratas diabéticas nos cães teve uma mediana de 7 meses com um IIQ de 18.5.

Dos canídeos com cataratas, a idade média foi de 9.8 anos, com um desvio padrão de 2.45.

Os 12 canídeos que realizaram cirurgia de cataratas por facoemulsificação ficaram visuais (100% dos casos).

4.3.2. Uveíte

Como critério para diagnosticar uveíte nos animais em estudo, considerámos PIOs inferiores a 15 mm Hg em pelo menos um dos olhos.

A mediana das PIOs de todos os olhos testados foi de 11 mg/Hg com um IIQ de 7 para os canídeos e 16 mm Hg com um IIQ 5.5 para os felídeos.

Dos canídeos, 74% (IC 55-87%) (20 cães em 27) dos animais apresentavam uveíte. Em 70% (14 cães em 20) dos casos a uveíte existia bilateralmente e em apenas 20% (6 cães em 20) dos casos existia unilateralmente. Um total de 71% dos canídeos que apresentavam cataratas apresentavam concomitantemente uveíte.

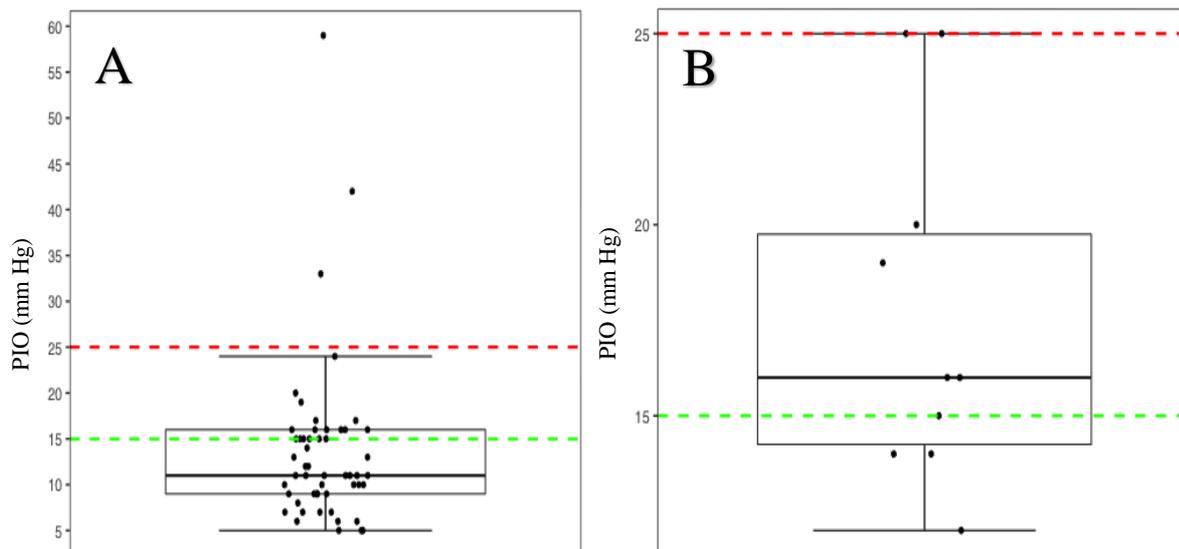
Dos felídeos, 40% (IC 12-77%) (2 de 5 gatos) dos animais apresentavam uveíte. Ocorreu uveíte bilateral e unilateral com a mesma frequência (1 caso cada).

O tempo decorrido entre o diagnóstico de DM e a apresentação de uveíte exibiu uma mediana de 4 meses com um IIQ de 8 nos cães e de 5.5 meses com um IIQ de 4.5 nos gatos.

Dos animais com uveíte, a idade média foi de 9.6 anos com um desvio padrão de 2.41 nos canídeos e de 9 anos com um desvio padrão de 1.41 nos felídeos.

O gráfico 5 mostra a distribuição dos valores de PIO dos olhos dos animais em relação aos valores de referência máximos e mínimos normais, para os cães e gatos individualmente.

Gráfico 5 - A) distribuição dos valores de PIO dos olhos dos canídeos em relação aos valores de referência máximos (a vermelho) e mínimos (a verde). B) distribuição dos valores de PIO dos olhos dos felídeos em relação aos valores de referência máximos (a vermelho) e mínimos (a verde).



4.3.3. Queratoconjuntivite seca

Todos os animais diagnosticados com queratoconjuntivite seca apresentavam um TS menor que 10 mm/min em pelo menos um dos olhos e todos os que tinham um TS entre 11 e 14 mm/min foram considerados como tendo hiposecreção lacrimal.

Dos animais com queratoconjuntivite seca, a idade média foi de 9.3 anos com um desvio padrão de 2.25 nos canídeos e de 11 anos com um desvio padrão de 2.58 nos felídeos.

O tempo decorrido entre o diagnóstico de DM e a apresentação de uveíte teve uma mediana de 2 meses com um IIQ de 5 nos cães e de 18.5 meses com um IIQ de 17.5 nos gatos.

A mediana dos TSs de todos os olhos testados foi de 18 mm/min com um IIQ de 7 para os canídeos e 6.5 mm/min com um IIQ 9 para os felídeos.

Dos canídeos, 22% (IC 11-41%) (6 cães em 27) dos animais apresentavam queratoconjuntivite seca. Em 33% (2 cães em 6) dos casos, a queratoconjuntivite seca ocorreu bilateralmente e em 67% (4 cães em 6) dos casos surgiu unilateralmente. 15% (IC 6-32%) (4 cães em 27) dos canídeos apresentavam hipossecreção lacrimal unilateral.

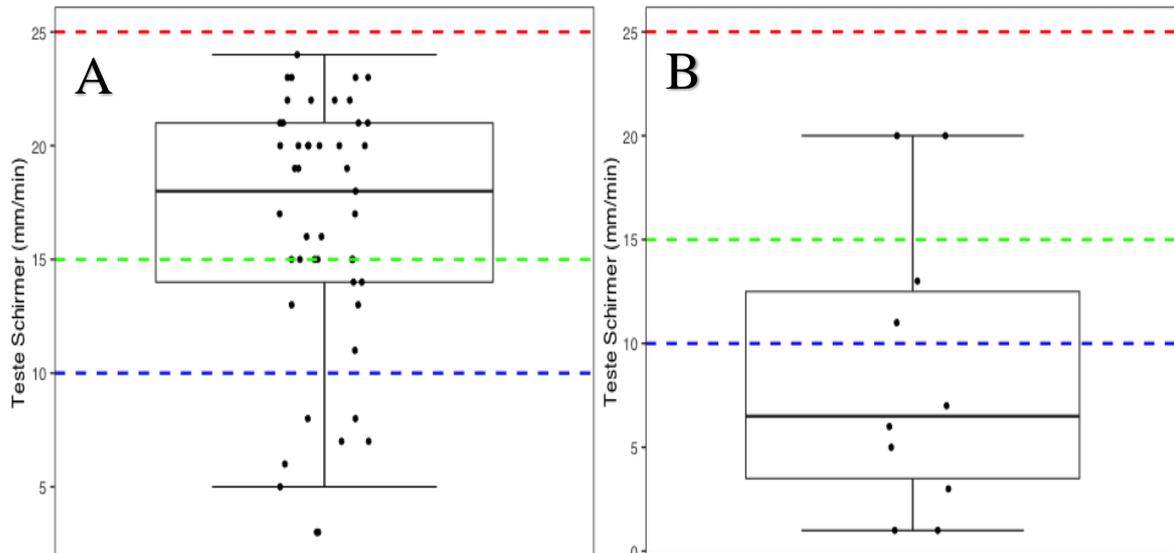
Dos felídeos, 80% (IC 38-96%) (4 gatos em 5) dos animais apresentavam queratoconjuntivite seca. Foi detetada queratoconjuntivite seca bilateral e unilateral com a mesma frequência (2 gatos em 4 para ambas), sendo que em todos os casos em que a queratoconjuntivite seca era unilateral, o outro olho apresentava hipossecreção lacrimal.

O gráfico 6 mostra a distribuição dos valores de TS dos olhos dos animais em relação aos valores de referência máximos (a vermelho), de hipossecreção (a verde) e mínimos (a azul), para os cães e gatos individualmente. Na figura 5 pode-se observar o olho de um cão com KCS e neovascularização.

Figura 5- Olho de um canídeo com KCS, hiperémia conjuntival, neovascularização superficial da córnea e catarata total matura (Fotografia gentilmente cedida pela Professora Esmeralda Delgado).



Gráfico 6 - A) distribuição dos valores de TS dos olhos dos canídeos em relação aos valores de referência máximos (a vermelho), de hipossecreção (a verde) e mínimos (a azul). B) distribuição dos valores de TS dos olhos dos felídeos em relação aos valores de referência máximos (a vermelho), de hipossecreção (a verde) e mínimos (a azul).



4.3.4. Glaucoma

Todos os animais diagnosticados com glaucoma apresentavam uma PIO maior que 25 mg/hg em pelo menos um dos olhos.

Dos canídeos com glaucoma, a idade média foi de 12.3 anos com um desvio padrão de 0.58.

O tempo decorrido entre o diagnóstico de DM e a apresentação de glaucoma nos cães teve uma mediana de 42 meses com um IIQ de 18.

Dos canídeos, 11% (IC 4-28%) (3 cães em 27) dos animais apresentavam glaucoma. Todos exibiam uma apresentação unilateral. Todos exibiam cataratas e um também apresentava luxação anterior da lente. Na figura 6 pode ser observado o olho de um cão com glaucoma.

Dos felídeos, nenhum apresentava glaucoma (IC 0-43%) (0 gatos em 5).

Figura 6 - Olho de um canídeo com congestão conjuntival e episcleral secundária ao glaucoma e catarata total matura (Fotografia gentilmente cedida pela Professora Esmeralda Delgado)



4.3.5. Distrofia lipídica

Dos canídeos, 11% (IC 4-28%) (3 cães em 27) dos animais apresentavam distrofia lipídica. Dos canídeos com distrofia lipídica, a idade média foi de 10.7 anos com um desvio padrão de 2.08.

O tempo decorrido entre o diagnóstico de DM e a apresentação de distrofia lipídica nos cães teve uma mediana de 9 meses com um IIQ de 3.

Dos felídeos, nenhum apresentava distrofia lipídica (IC 0-43%) (0 gatos em 5).

Na figura 7 pode ser observado o olho de um cão com distrofia lipídica.

Figura 7- Olho de canídeo com distrofia lipídica periférica, em anel, com neovascularização superficial da córnea (Fotografia gentilmente cedida pela Professora Esmeralda Delgado)



4.3.6. Polineuropatia Diabética

Para os animais serem considerados como tendo polineuropatia diabética, foi estabelecido que tinham de apresentar uma das seguintes condições: síndrome de Horner, neuropatia facial ou Queratoconjuntivite seca neurológica.

A síndrome de Horner foi definida pela exibição de miose acompanhada de pelo menos mais um dos seguintes sinais clínicos, elevação da membrana nictitante, ptose ou enoftalmia.

A neuropatia facial foi definida pela exibição de paresia facial ou de paralisia total, caracterizadas, respetivamente, pela capacidade diminuída ou ausente de piscar os olhos.

A queratoconjuntivite seca neurológica foi definida como uma secura dos olhos repentina com valores de TS de 0 mm/min. Nenhum dos animais incluídos neste estudo apresentou queratoconjuntivite seca neurológica.

Dos animais com polineuropatia diabética, a idade média foi de 8.7 anos com um desvio padrão de 2.08 nos canídeos e de 11.5 anos com um desvio padrão de 0.71 nos felídeos.

O tempo decorrido entre o diagnóstico de DM e a apresentação de polineuropatia diabética teve uma mediana de 25 meses com um IIQ de 23 nos cães e de 1 mês com um IIQ de 4.5 nos gatos.

Dos canídeos, 11% (IC 4-28%) (3 cães em 27) dos animais apresentavam polineuropatia diabética. Dois animais exibiram síndrome de Horner, enquanto que um dos animais exibiu paresia facial.

Dos felídeos, 40% (IC 12-77%) (2 gatos em 5) dos animais apresentava polineuropatia diabética. Um dos gatos exibia síndrome de Horner e o outro parésia facial.

4.3.7. Queratite de exposição

Dos canídeos, 7% (IC 2-23%) (2 cães em 27) dos animais diabéticos apresentava queratite de exposição.

Nos canídeos com queratite de exposição, a idade média era de 12.5 anos com um desvio padrão de 0.71.

O tempo decorrido entre o diagnóstico de DM e a apresentação de queratite de exposição nos cães teve uma mediana de 42 meses com um IIQ de 18.

Dos felídeos, pelo contrário, nenhum apresentava queratite de exposição (IC 0-43%) (0 gatos em 5).

4.4. Doenças concomitantes

Foi observada a presença de duas doenças concomitantes nos animais em estudo: 1 dos cães diabéticos apresentava também epilepsia e 5 cães (19% IC 8-37%) apresentavam hiperadrenocorticismos.

5. Discussão

Neste trabalho pretendeu-se avaliar as principais repercussões oculares numa amostra de cães e gatos diabéticos, chamando a atenção para o facto de ser importante a realização de um rastreio de doenças oftalmológicas nestes pacientes.

Averiguaram-se as prevalências de cada repercussão ocular da doença, se existiam raças e idades mais afetadas pelas repercussões oculares da DM, quais as relações entre as diferentes doenças oculares diagnosticadas e quanto tempo após o diagnóstico de DM estas alterações surgiam.

5.1. Controlo da glicemia

Neste estudo, não foi possível averiguar se o controlo da glicemia em animais diabéticos previne totalmente o aparecimento de repercussões oculares. Foi, num entanto, possível verificar que os animais que tinham a diabetes controlada tinham aparentemente menor tendência para exibirem estas repercussões oculares, apresentando um tempo mais prolongado para o seu desenvolvimento, quando comparado com os animais que não tinham a glicemia controlada, sendo esta diferença estatisticamente significativa.

Estes resultados parecem indicar que o facto de o paciente ter as glicemias controladas retarda o aparecimento de repercussões oculares relacionadas com DM.

5.2. Cataratas

A repercussão ocular de DM mais comum nos cães é a formação de cataratas diabéticas (Basher & Roberts, 1995; Miller & Brines, 2018). A incidência de cataratas em cães diabéticos é muito alta; num estudo antigo, 38 de 56 cães (68%) diagnosticados com DM tinham também cataratas (Wilkinson, 1960). Noutro estudo mais recente, Beam et al reportaram que aproximadamente 80% dos cães com DM iriam provavelmente desenvolver cataratas diabéticas num período de tempo de 16 meses após o diagnóstico da doença (Beam et al., 1999). Os resultados obtidos no presente estudo suportam a afirmação que as cataratas são a repercussão ocular com maior incidência, com uma percentagem de 89% (IC 72-96%) dos canídeos diabéticos a apresentarem também cataratas.

Neste estudo, o tempo decorrido entre o diagnóstico de DM e a apresentação de cataratas nos cães teve uma mediana de 7 meses. Um resultado semelhante foi apresentado no estudo de Beam e colaboradores, que apresentaram uma mediana de tempo de 6 meses entre o diagnóstico de DM e a apresentação de cataratas em cães (Beam et al., 1999).

Os 12 canídeos da amostra que foram sujeitos a uma cirurgia de cataratas por facoemulsificação ficaram todos visuais. Estes resultados parecem sugerir que a cirurgia de cataratas por facoemulsificação, em cães diabéticos, não apresenta maiores riscos de complicações pós-operatórias, mas outros estudos contradizem este facto demonstrando que, apesar da cirurgia de cataratas em geral ter excelentes taxas de sucesso, animais diabéticos podem ter, em termos visuais, piores resultados. A cirurgia pode levar a uma aceleração do desenvolvimento de retinopatias, induzir *rubeosis iridis* ou levar a alterações da mácula, tais como edema da mácula e edema macular cistóide (Pollreisz & Schmidterfurth, 2010).

Nenhum dos gatos diabéticos deste estudo desenvolveu cataratas. Este resultado era esperado, considerando que os gatos apresentavam uma idade mediana de 11 anos e está documentada uma menor atividade da aldose redutase em gatos mais velhos comparativamente aos cães (Richter et al., 2002).

5.3. Uveíte

A incidência de uveíte nos animais diabéticos está fortemente relacionada com a presença de cataratas. Tal como referido anteriormente, as cataratas diabéticas aumentam o volume da lente, causando a abertura de fissuras na cápsula. Estas fissuras permitem a libertação de proteínas da lente para o humor vítreo, o que desencadeia uma resposta inflamatória (Miller & Brines, 2018). Um estudo relatou que 71% dos animais com cataratas também apresentam uveíte (Paulsen et al., 1986).

Dos canídeos da amostra, 74% apresentavam uveíte. Este resultado era expectável considerando a grande incidência de cataratas nos cães em estudo. É de notar também que a mediana dos valores de PIO de todos os olhos dos canídeos testados foi de 11 mm Hg, bastante abaixo do valor considerado normal de 15 mm Hg.

Tal como no estudo de Paulsen e colaboradores, a percentagem de animais que tinham em simultâneo cataratas e uveíte foi de 71%. Este valor sustenta a presunção de que estas duas repercussões oculares estão relacionadas. Como já referido anteriormente, as proteínas do

cristalino, quando ocorre uma libertação através da cápsula da lente, desencadeiam uma resposta inflamatória, conhecida como LIU.

Nos felídeos, o tamanho reduzido da amostra não permite extrair conclusões.

5.4. Queratoconjuntivite seca

Os animais diabéticos apresentam uma redução da produção lacrimal reflexa (Miller & Brines, 2018) bem como uma disfunção qualitativa do filme lacrimal (Cullen et al., 2005), e isso torna-os propensos a desenvolver KCS.

A nível lacrimal, no presente estudo os animais foram apenas sujeitos ao TS, não sendo por isso possível avaliar qualitativamente a constituição do filme lacrimal.

Dos canídeos, 22% apresentaram KCS (TS menor que 10 mm/min) e 15% apresentavam hipossecreção lacrimal (TS entre 11 e 14 mm/min), perfazendo um total de 37% de cães com uma produção lacrimal subnormal. A mediana dos TSs de todos os olhos dos canídeos testados foi de 18 mm/min, o que apesar de estar dentro dos valores considerados normais (≥ 15 mm/min), se encontra perto do seu limite inferior.

Um estudo retrospectivo de 2007 obteve resultados semelhantes. Nesse estudo, 27.8% dos canídeos diabéticos apresentaram KCS (TS menor que 10 mm/min) e a média dos TSs de todos os olhos de canídeos testados foi de 12.3 mm/min (D. L. Williams et al., 2007).

Outro estudo demonstrou nos seus resultados que existia uma diferença significativa ($P < 0.05$) nas médias dos TSs dos canídeos diabéticos com cataratas comparativamente com os canídeos não diabéticos e sem cataratas (Cullen et al., 2005).

Dos felídeos, 80% apresentaram KCS (TS menor que 10 mm/min). A mediana dos TSs de todos os olhos dos gatos testados foi de 6.5 mm/min, muito abaixo dos valores considerados normais (≥ 15 mm/min). As razões para os resultados obtidos nos gatos podem ser semelhantes às já referidas para os cães. No entanto, tem de se ter em conta que a correlação entre o nível de produção de lágrimas e a KCS geralmente não é tão clara nesta espécie como no cão. Alguns felinos sem quaisquer sinais de doença da superfície ocular, podem apresentar valores de TS extremamente baixos, ou mesmo de zero. Nestes pacientes, é provável que a produção lacrimal esteja temporariamente afetada pelo stress da consulta associada a alterações do controlo autónomo da produção de lágrimas (Ollivier, Plummer, & Barrie, 2007).

5.5. Glaucoma

Os canídeos diabéticos estão propensos ao desenvolvimento de cataratas. Por sua vez, as cataratas diabéticas são responsáveis pelo possível desenvolvimento de glaucoma facomórfico ou/e facolítico (C. E. Plummer, Regnier, & Gelatt, 2013).

No glaucoma facomórfico, a lente intumesciente empurra a íris cranialmente, o que causa aumento da pressão na câmara posterior, deslocando a base da íris para a frente. Por sua vez, estas alterações causam uma diminuição do ângulo iridocorneano e, por isso, uma diminuição da drenagem do humor aquoso. Com a diminuição da drenagem, a PIO aumenta, causando glaucoma (C. E. Plummer et al., 2013).

No glaucoma facolítico, a ruptura da cápsula da lente e/ou a uveíte induzida pela reabsorção de cataratas hiperaturas, se não forem cuidadosamente monitorizadas e controladas medicamente, podem eventualmente levar à obstrução do ângulo iridocorneano com células inflamatórias, humor aquoso rico em proteínas, fibrina e macrófagos com material da lente no seu interior. Com a obstrução do ângulo iridocorneano, a drenagem do humor aquoso fica comprometida e a PIO aumenta, causando uveíte hipertensiva e conseqüentemente glaucoma (C. E. Plummer et al., 2013).

Uma investigação de 2004 realizada na América do Norte, sobre as causas de glaucoma secundário em canídeos, referiu que 81% de todos os glaucomas secundários observados estavam associados à formação de cataratas e que quase 20% de todos os cães com cataratas também desenvolveram glaucoma pelo menos num dos olhos (Gelatt & MacKay, 2004).

No presente estudo, 11% dos canídeos apresentavam glaucoma. Todos os canídeos com glaucoma apresentavam também cataratas, o que parece corroborar o que foi referido anteriormente.

5.6. Distrofia lipídica

Na distrofia lipídica, apesar do seu desenvolvimento não estar diretamente relacionado com a diabetes, a sua progressão e opacidade pode aumentar, se a hiperlipoproteinemia, causada pela diabetes não for vigiada e controlada (Crispin, 1993). A perda de visão devido a esta doença raramente é observada (Cooley & Ii, 1990).

Neste estudo, a incidência de distrofia lipídica nos canídeos foi de 11%. Nenhum gato apresentou esta doença.

5.7. Polineuropatia Diabética

A neuropatia diabética é caracterizada por uma desmielinização segmentar e uma degeneração axonal. Estas lesões nervosas podem levar a repercussões oculares tais como a síndrome de Horner, paralisia facial e KCS neurológica.

Um trabalho com canídeos diabéticos em 2018, realizado por Foot e colaboradores, reportou que 12.2% dos cães diabéticos desenvolveram uma neuropatia diabética a nível ocular. Demonstrou também que os canídeos tinham 20.4 vezes mais probabilidade de desenvolver neuropatia diabética ocular quando comparados com cães não diabéticos. Neste estudo a síndrome de Horner foi a neuropatia diabética mais observada, com uma incidência de 8.7% (Foote et al., 2018).

No presente estudo, a incidência de neuropatias diabéticas foi de 11% nos canídeos e de 40% nos felídeos. As duas neuropatias diabéticas oculares encontradas foram a síndrome de Horner e a paralisia facial, sendo que a primeira foi a mais comum. No que toca aos canídeos, a incidência obtida neste estudo foi semelhante àquela encontrada no trabalho de Foot e colaboradores. Quanto aos felídeos, não existe muita literatura sobre este tópico. Pode-se concluir que os gatos também são afetados por neuropatias diabéticas oculares; no entanto, a elevada percentagem de incidência obtida neste estudo poderá estar inflacionada devido ao baixo número de gatos na amostra.

5.8. Queratite de exposição

Em animais saudáveis, os nervos corneais são vitais para a proteção da córnea. O comprometimento da sensibilidade da córnea devido à diabetes deixa o epitélio da córnea vulnerável tanto ao trauma como à dessecação (Miller & Brines, 2018). Estes nervos também regulam a expressão do colagénio da córnea e a função e integridade das células epiteliais. Portanto, uma diminuição na sensibilidade da córnea tem implicações substanciais na cicatrização desta (Good et al., 2003). Tudo isto, acrescido pelo facto de os canídeos diabéticos poderem ter a visão diminuída devido à formação de cataratas, aumenta a probabilidade de traumas oculares de impactos, a formação de queratites de exposição e de úlceras.

No presente estudo, 7% dos canídeos apresentaram queratite de exposição. Todos estes apresentavam também cataratas e glaucoma.

5.9. Doenças concomitantes

Neste estudo foram observadas apenas duas doenças concomitantes, epilepsia e síndrome de Cushing.

A epilepsia foi encontrada apenas num canídeo diabético e não parece existir qualquer relação entre as duas doenças. Este caso foi, por isso, considerado como um mero acaso.

A síndrome de Cushing, por outro lado, teve uma prevalência de 19% na amostra canina. Esta síndrome pode muitas vezes passar despercebida em animais diabéticos, uma vez que os sinais clínicos e laboratoriais são semelhantes. Animais com hiperadrenocorticismismo não tratado podem desenvolver uma resistência à insulina que torna os animais diabéticos mais difíceis de controlar (Peterson, Nesbitt, & Schaer, 1980).

5.10. Cão versus Gato

A principal diferença entre canídeos e felídeos, no que toca às repercussões oculares de DM, é a formação de cataratas. Tal como já foi referido anteriormente, a DM raramente ocorre em gatos jovens, que é a altura em que os gatos são mais suscetíveis à formação de cataratas. Em felídeos mais velhos, os níveis de aldose redutase dentro da lente é baixa, comparativamente com os canídeos, não existindo condições para a formação de cataratas diabéticas. Como as cataratas podem levar a outras complicações como a uveíte e glaucoma, os gatos em geral são menos afetados pelas repercussões oculares de DM comparativamente com os cães.

Tanto os canídeos como os felídeos parecem ser igualmente afetados pelas alterações neurológicas desencadeadas pela polineuropatia diabética.

5.11. Limitações do estudo

O presente estudo teve várias limitações. A dimensão da amostra, principalmente dos felídeos, é relativamente pequena, o que influencia negativamente a análise estatística e a sua interpretação.

A maioria da informação dos animais foi obtida por uma consulta retrospectiva das fichas clínicas dos animais, o que significa que os dados obtidos estão dependentes dos exames

efetuados e das observações escritas pelos médicos veterinários que os receberam em consulta, sendo por vezes difícil a obtenção de dados sobre todas as variáveis em estudo.

Um número importante dos animais em estudo são pacientes que foram referenciados para o Serviço de Oftalmologia Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, para terapêutica cirúrgica de cataratas diabéticas. Este facto pode aumentar artificialmente a prevalência desta doença no contexto do nosso estudo.

Por fim, no que diz respeito à bibliografia, reconhece-se que esta não é muito extensa uma vez que não existem muitos artigos científicos sobre este tema específico.

6. Conclusões e perspectivas futuras

A DM é uma doença sistémica relativamente comum nos cães e gatos. As repercussões oculares relacionadas com esta doença podem afetar vários constituintes do globo ocular, causando desconforto, perda de visão e conseqüentemente qualidade de vida.

Neste estudo foi possível observar que apesar da doença sistémica ser a mesma, as diferenças nas repercussões oculares são bastante evidentes entre a espécie canina e felina. Foi possível verificar que os animais que tinham a diabetes controlada tinham aparentemente menor tendência para exibirem repercussões oculares da doença e exibiam um tempo mais prolongado para o seu aparecimento.

Estes resultados permitem concluir que manter as glicémias controladas retarda o aparecimento de repercussões oculares relacionadas com DM.

Não foi possível, no entanto, averiguar se o controlo da glicémia em animais diabéticos previne totalmente o aparecimento de repercussões oculares.

As repercussões oculares de DM foram bastante mais frequentes na espécie canina, sobretudo por esta ser mais propensa ao desenvolvimento de cataratas diabéticas.

Como as cataratas podem levar a complicações como a uveíte e glaucoma, os gatos foram menos afetados por repercussões oculares de DM comparativamente com cães.

Tanto os canídeos como os felídeos parecem ser igualmente afetados pelas alterações neurológicas desencadeadas pela polineuropatia diabética. O reconhecimento atempado destas repercussões é essencial para a obtenção de um bom prognóstico, por esta razão, todos os animais diabéticos devem realizar exames oftálmicos completos com regularidade. Os tutores destes animais devem ainda ser sensibilizados pelo médico veterinário assistente para a possibilidade do desenvolvimento destas complicações de forma a aumentar a satisfação e *compliance*, se estas surgirem.

A bibliografia existente é escassa, o que justifica a escolha do nosso tema e aumenta a importância da informação obtida para a comunidade veterinária que exerce clínica de animais de companhia.

Em termos de investigações futuras, novos medicamentos para retardar ou prevenir a formação de cataratas diabéticas, como inibidores da aldose redutase, devem ser mais investigados, de forma a que estes possam ser aplicados o mais rapidamente possível em situações clínicas, ajudando a diminuir as repercussões oculares de DM nos animais de companhia.

BIBLIOGRAFIA

- Appel, S. L., Maggs, D. J., Hollingsworth, S. R., & Kass, P. H. (2006). Evaluation of client perceptions concerning outcome of cataract surgery in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228(6), 870–875. <https://doi.org/10.2460/javma.228.6.870>
- Appleton, D. J., Rand, J. S., & Sunvold, G. D. (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 and Surgery*, 3(4), 211–228. <https://doi.org/10.1053/jfms.2001.0138>
- Barnett, K. C. (1981). Diabetic retinopathy in the dog. *British Journal of Ophthalmology*, 65(5), 312–314. <https://doi.org/10.1136/bjo.65.5.312>
- Basher, A. W., & Roberts, S. M. (1995). Ocular manifestations of diabetes mellitus: diabetic cataracts in dogs. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 25(3), 661–676. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(95\)50061-0](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(95)50061-0)
- Beam, S., Correa, M. T., & Davidson, M. G. (1999). A retrospective-cohort study on the development of cataracts in dogs with diabetes mellitus: 200 cases. *Veterinary Ophthalmology*, 2(3), 169–172. <https://doi.org/10.1046/j.1463-5224.1999.00073.x>
- Brown, L. D., Cai, T. T., & Dasgupta, A. (2001). Interval Estimation for a Binomial Proportion, 16(2), 101–133.
- Bussel, J. B., Berkowitz, R. L., McFarland, J. G., Lynch, L., & Chitkara, U. (2010). Diabetic Retinopathy - A Synthesis of Perspectives. *N Engl J Med*, 319(21), 1374–1378. <https://doi.org/10.1056/NEJM198603063141003>
- Cannon, M. (2018). Diabetes mellitus in cats. *In Practice*, 40(5), 170–179. <https://doi.org/10.1136/inp.k2320>
- Cooley, P. L., & Ii, P. F. D. (1990). Corneal Dystrophy in the Dog and Cat. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 20(3), 681–692. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(90\)50057-1](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(90)50057-1)
- Crispin, S. M. (1993). Ocular manifestations of hyperlipo- proteinaemia.
- Cullen, C. L., Ihle, S. L., Webb, A. A., & McCarville, C. (2005). Keratoconjunctival effects of diabetes mellitus in dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 8(4), 215–224. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2005.00389.x>
- Cullen, C. L., & Webb, A. A. (2013). Ocular Manifestations of Systemic Disease. In K. N. Gelatt, B. C. Gilger, & T. J. Kern (Eds.), *Veterinary Ophthalmology* (Fifth, pp. 1897–2101). John Wiley & Sons, Inc.
- Davison, L. (2018). Diabetes mellitus in dogs. *In Practice*, 40(3), 82–92. <https://doi.org/10.1136/inp.k1399>

- Dogru, M., Katakami, C., & Inoue, M. (2001). Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology*, *108*(3), 586–592. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(00\)00599-6](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00599-6)
- E., P. (2002). Bell's palsy: The spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Oto-Laryngologica, Supplement*, (549), 4–30.
- Foote, B. C., Michau, T. M., Welihozkiy, A., & Stine, J. M. (2018). Retrospective analysis of ocular neuropathies in diabetic dogs following cataract surgery. *Veterinary Ophthalmology*, 10–19. <https://doi.org/10.1111/vop.12589>
- Fracassi, F., Pietra, M., Boari, A., Aste, G., Giunti, M., & Famigli-Bergamini, P. (2004). Breed distribution of canine diabetes mellitus in Italy. *Veterinary Research Communications*, *28*(SUPPL. 1), 339–342. <https://doi.org/10.1023/B:VERC.0000045441.77213.3b>
- Fracassi, Federico. (2017). Canine Diabetes Mellitus. In S. J. Ettinger, E. C. Feldman, & E. Côté (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (Eight, pp. 4280–4305). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Gelatt, K. N., & MacKay, E. O. (2004). Secondary glaucomas in the dog in North America. *Veterinary Ophthalmology*, *7*(4), 245–259. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2004.04034.x>
- Gemensky-Metzler, A. J., Sheahan, J. E., Rajala-Schultz, P. J., Wilkie, D. A., & Harrington, J. (2015). Retrospective study of the prevalence of keratoconjunctivitis sicca in diabetic and nondiabetic dogs after phacoemulsification. *Veterinary Ophthalmology*, *18*(6), 472–480. <https://doi.org/10.1111/vop.12238>
- Gepts, W., & Toussaint, D. (1967). Spontaneous diabetes in dogs and cats - A pathological study. *Diabetologia*, *3*(2), 249–265. <https://doi.org/10.1007/BF01222202>
- Gilor, C., Niessen, S. J. M., Furrow, E., & DiBartola, S. P. (2016). What's in a Name? Classification of Diabetes Mellitus in Veterinary Medicine and Why It Matters. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *30*(4), 927–940. <https://doi.org/10.1111/jvim.14357>
- Giuliano, E. A. (2013). Diseases and Surgery of the Canine Lacrimal Secretory System. In K. N. Gelatt, B. C. Gilger, & T. J. Kern (Eds.), *Veterinary Ophthalmology* (Fifth, pp. 912–944). John Wiley & Sons, Inc.
- Good, K. L., Maggs, D. J., Hollingsworth, S. R., Scagliotti, R. H., & Nelson, R. W. (2003). Corneal sensitivity in dogs with diabetes mellitus. *American Journal of Veterinary Research*, *64*(1), 7–11. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2003.64.7>
- Gould, D., & Carter, J. (2014). Ophthalmic manifestations of systemic disease. In D. Gould & G. McLellan (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Ophthalmology* (third, pp. 384–394). British Small Animal Veterinary Association.
- Gum, G. G., & MacKay, E. O. (2013). Physiology of the Eye. In K. N. Gelatt, B. C. Gilger,

& T. J. Kern (Eds.), *Veterinary Ophthalmology* (Fifth, pp. 171–207). John Wiley & Sons, Inc.

- Gupta, I., Mengi, R. K., & Bhardwaj, S. (2010). Tear secretion and tear film function in diabetics. *JK Science*, *12*(4), 172–174. <https://doi.org/10.1136/bjo.84.1.19>
- Halenda, R. M., & Moore, C. P. (1998). Presumed lipid retinopathy in a diabetic dog. *Veterinary Ophthalmology*, *1*(2–3), 171–174. <https://doi.org/10.1046/j.1463-5224.1998.00028.x>
- Hoening, M. (2002). Comparative aspects of diabetes mellitus in dogs and cats. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *197*(1–2), 221–229. [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(02\)00264-2](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(02)00264-2)
- Hosotani, H., Ohashi, Y., Yamada, M., & Tsubota, K. (1995). Reversal of abnormal corneal epithelial cell morphologic characteristics and reduced corneal sensitivity in diabetic patients by aldose reductase inhibitor, CT-112. *American Journal of Ophthalmology*, *119*(3), 288–294. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)71169-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)71169-9)
- Hosotani, Hisashi, Ohashi, Y., Kinoshita, S., Matsumoto, T., & Awata, T. (1996). Effects of topical aldose reductase inhibitor CT-112 on corneal sensitivity of diabetic rats. *Current Eye Research*, *15*(10), 1005–1007. <https://doi.org/10.3109/02713689609017648>
- Jones, B. R., & Studdert, V. P. (1975). Horner's Syndrome in the Dog and Cat As an Aid To Diagnosis. *Australian Veterinary Journal*, *51*(7), 329–332. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1975.tb15939.x>
- Kador, P. F., Webb, T. R., Bras, D., Ketring, K., & Wyman, M. (2010). Topical KINOSTAT??? ameliorates the clinical development and progression of cataracts in dogs with diabetes mellitus. *Veterinary Ophthalmology*, *13*(6), 363–368. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2010.00826.x>
- Klein, H. E., Krohne, S. G., Moore, G. E., & Stiles, J. (2011). Postoperative complications and visual outcomes of phacoemulsification in 103 dogs (179 eyes): 2006–2008. *Veterinary Ophthalmology*, *14*(2), 114–120. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2010.00853.x>
- Landry, M. P., Herring, I. P., & Panciera, D. L. (2004). Fundusoscopic findings following cataract extraction by means of phacoemulsification in diabetic dogs: 52 cases (1993–2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *225*(5), 709–716. <https://doi.org/10.2460/javma.2004.225.709>
- Mattin, M., O'Neill, D., Church, D., McGreevy, P. D., Thomson, P. C., & Brodbelt, D. (2014). An epidemiological study of diabetes mellitus in dogs attending first opinion practice in the UK. *Veterinary Record*, *174*(14), 349. <https://doi.org/10.1136/vr.101950>

- Miller, E. J., & Brines, C. M. (2018). Canine Diabetes Mellitus Associated Ocular Disease. *Topics in Companion Animal Medicine*, 33(1), 29–34. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2018.03.001>
- Misra, S. L., Patel, D. V., McGhee, C. N. J., Pradhan, M., Kilfoyle, D., Braatvedt, G. D., & Craig, J. P. (2014). Peripheral neuropathy and tear film dysfunction in type 1 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/848659>
- Monroe, W. E., Blacksbury, & Virginia. (2014). Canine Diabetes Mellitus. In J. D. Bonagura & D. C. Twedt (Eds.), *Kirk's Current Veterinary Therapy XV* (15th ed., pp. 776–785). Blacksbury, Virginia: Elsevier.
- Muñana, K. R. (1995). Long-term complications of diabetes mellitus, Part I: Retinopathy, nephropathy, neuropathy. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 25(3), 715–730. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(95\)50064-6](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(95)50064-6)
- Ollivier, F. J., Plummer, C. E., & Barrie, K. P. (2007). Ophthalmic examination and diagnostics. Part 1: The eye examination and diagnostic procedures. In *Veterinary Ophthalmology* (pp. 438–483). Iowa: Blackweel Publishing.
- Özer, G. (2018). The effect of insulin resistance on House-Brackmann grade of facial paralysis in patients with Bell's palsy. *Journal of Surgery and Medicine*, 2(2), 114–117. <https://doi.org/10.28982/josam.409968>
- Paulsen, M., Lavach, J., Severin, G., & Eichenbaum, J. (1986). The effects of lens-induced uveitis on the success of extracapsular cataract extraction: a retrospective study of 65 lens removals in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 22, 49–56.
- Peterson, M. E., Nesbitt, G. H., & Schaer, M. (1980). Diagnosis and Management of Concurrent Diabetes Mellitus and Hyperadrenocorticism in Thirty Dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 178(1), 66–69.
- Plummer, C. E., Regnier, A., & Gelatt, K. N. (2013). The Canine Glaucomas. In K. N. Gelatt, B. C. Gilger, & T. J. Kern (Eds.), *Veterinary Ophthalmology* (Fifth, pp. 1050–1145). John Wiley & Sons, Inc.
- Plummer, C., Specht, A., & Gelatt, K. (2007). Ocular manifestations of endocrine disease. *Compendium Continuing Education for the Practising Veterinarian*, 29(12), 733–743. <https://doi.org/10.1016/B978-1-56053-442-6.50036-X>
- Pollreisz, A., & Schmidt-erfurth, U. (2010). Diabetic Cataract — Pathogenesis , Epidemiology and Treatment, 2010. <https://doi.org/10.1155/2010/608751>
- Pop-busui, R., Boulton, A. J. M., Feldman, E. L., Bril, V., Freeman, R., Malik, R. A., & Sosenko, J. M. (2016). Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 40(January), 136–154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>

- Rand, J. (2012). Feline diabetes mellitus. In C. T. Mooney & M. E. Peterson (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* (Fourth, pp. 133–147). British Small Animal Veterinary Association.
- Rand, J., & Gottlieb, S. A. (2017). Feline Diabetes Mellitus. In S. J. Ettinger, E. C. Feldman, & E. Côté (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (Eight, pp. 4306–4389). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Rand, J. S. (2014). Feline Diabetes Mellitus. In J. D. Bonagura & D. C. Twedt (Eds.), *Kirk's Current Veterinary Therapy XV* (15th ed., pp. 823–841). Queensland, Australia: Elsevier.
- Rand, J. S., & Marshall, R. D. (2005). Diabetes mellitus in cats. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 35(1 SPEC. ISS.), 211–224.
<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2004.10.001>
- Reusch, C. E., Joris, R. H., & Kooistra, H. S. (2010). Endocrine Pancreas. In A. Rijnberk & H. S. Kooistra (Eds.), *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats* (second, pp. 155–185). Schlütersche.
- Richter, M., Guscetti, F., & Spiess, B. (2002). Aldose reductase activity and glucose-related opacities in incubated lenses from dogs and cats. *American Journal of Veterinary Research*, 63(11), 1591–1597. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2002.63.1591>
- Sansom, J., & Barnett, K. C. (1985). Keratoconjunctivitis sicca in the dog: a review of two hundred cases. *Journal of Small Animal Practice*, 26(3), 121–131.
<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1985.tb02092.x>
- Sottiaux, J. (1999). Atherosclerosis in a dog with diabetes mellitus. *Journal of Small Animal Practice*, 40(12), 581–584. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1999.tb03027.x>
- Stitt, A. W. (2003). The role of advanced glycation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Experimental and Molecular Pathology*, 75(1), 95–108.
[https://doi.org/10.1016/S0014-4800\(03\)00035-2](https://doi.org/10.1016/S0014-4800(03)00035-2)
- Thoresen, S. I., Bjerås, E., Aleksandersen, M., & Peiffer, R. L. (2002). Diabetes mellitus and bilateral cataracts in a kitten. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 4(2), 115–122. <https://doi.org/10.1053/jfms.2001.0161>
- Toole, D. O., Miller, G. K., & Hazel, S. (1984). Bilateral Retinal Microangiopathy in a Dog With Diabetes-Mellitus and Hypoadrenocorticism. *Veterinary Pathology*, 21(1), 120–121.
- Wilcock, B. P., & Peiffer, R. L. (1987). The Pathology of Lens-induced Uveitis in Dogs. *Veterinary Pathology*, 24(6), 549–553.
<https://doi.org/10.1177/030098588702400613>

- Wilkie, D. A., Gemensky-Metzler, A. J., Colitz, G. M. I. L., Bras, I. D., Kuonen, V. J., Norris, K. N., & Basham, G. R. (2006). Canine cataracts, diabetes mellitus and spontaneous lens capsule rupture: A retrospective study of 18 dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 9(5), 328–334. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2006.00490.x>
- Wilkinson, J. (1960). Spontaneous diabetes mellitus. *Veterinary Record*, 72, 548–554.
- Williams, D. (2017). Effect of Oral Alpha Lipoic Acid in Preventing the Genesis of Canine Diabetic Cataract: A Preliminary Study. *Veterinary Sciences*, 4(1), 18. <https://doi.org/10.3390/vetsci4010018>
- Williams, D. L., Pierce, V., Mellor, P., & Heath, M. F. (2007). Reduced tear production in three canine endocrinopathies. *Journal of Small Animal Practice*, 48(5), 252–256. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2007.00349.x>
- Williams, David L. (2004). Lens morphometry determined by B-mode ultrasonography of the normal and cataractous canine lens. *Veterinary Ophthalmology*, 7(2), 91–95. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2004.04005.x>

Anexo

Anexo 1 – Abstract submetido, para a apresentação de um poster, no encontro da European Society of Veterinary Ophthalmology (ESVO) de 2019.

OCULAR REPERCUSSIONS OF DIABETES MELLITUS IN DOGS AND CATS – STUDY OF 32 CASES

Diogo Martins¹, Esmeralda Delgado¹

¹ CIISA - Centre for Interdisciplinary Research in Animal Health, Faculty of Veterinary Medicine, University of Lisbon

Diabetes Mellitus (DM) is a relatively common disease in dogs and cats that can cause ocular repercussions, such as tear film abnormalities, uveitis, glaucoma, corneal or lens changes and polyneuropathies.

Our main objective was to determine the prevalence of ocular repercussions related to DM. The studied population included 32 diabetic dogs and cats diagnosed with one or more ocular alterations, admitted to the Teaching Hospital between June 2011 and June 2018. Medical records were retrospectively reviewed and the Kaplan-Meier curves and Wilson test with 95% confidence interval were used.

A total of 27 dogs and 5 cats met the inclusion criteria. The majority of dogs were mixed breed (37%) with a median age of 9 years and all cats were European Domestic Shorthair with a median age of 11 years. Ocular repercussions found were diabetic cataract (dogs 89%, cats 0%), uveitis (dogs 74%, cats 40%), dry keratoconjunctivitis (dogs 22%, cats 80%), glaucoma (dogs 11%, cats 0%), lipid dystrophy (dogs 11%, cats 0%), diabetic polyneuropathy (dogs 11%, cats 40%) and exposure keratitis (dog 7%, cats 0%). Cats were less affected than dogs. In dogs, there was a longer period of time between the diagnosis of diabetes mellitus and the appearance of ocular repercussions when we compared animals with controlled DM versus uncontrolled DM ($\chi^2=5$, $p < 0.05$). All dogs that underwent phacoemulsification cataract surgery recovered vision.

Diabetic ocular repercussions can cause discomfort and vision loss, cataracts being the most common complication in dogs. Controlled glycaemia values apparently retard the appearance of these complications. Early recognition and treatment are essential for a better prognosis.

Support: Project UID/CVT/276/2019

Anexo 2 – Exemplo da ficha de avaliação oftalmológica utilizada.



FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

FICHA DE OFTALMOLOGIA

FICHA N° _____ DATA 25/5/12

PROPRIETÁRIO _____ TELEFONE _____

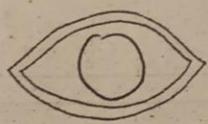
PACIENTE chica ESPÉCIE felina SEXO _____

RAÇA E.C. IDADE 41a FOTOS _____

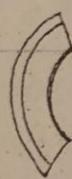
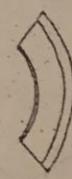
	OD	OE
TESTE DE SCHIRMER	20 mm	20 mm
R. PALPEBRAL	✓	✓
R. AMEAÇA	✓	✓
R. CORNEAL	✓	✓
RFD	✓	✓
RFC	✓	✓
PIO	19	20

OD OE

midriax

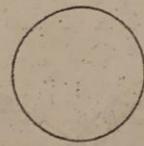
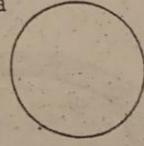



Pálpebras

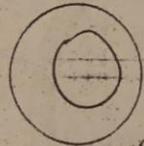
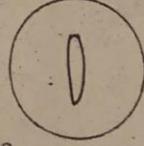



potus M.N. enoftálmico miore

✓

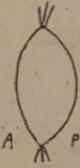
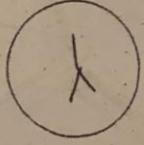
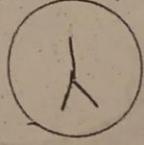



Córnea

Iris

amicrocoria


Cristalino

enteroxeol do cristalino

Anexo 2 – Exemplo da ficha de avaliação oftalmológica utilizada (continuação).

OD OE

Vítreo e fundo ocular

HISTÓRIA CLÍNICA P^o 3 anos. Só come arroz para diabéticos.

• Diabético. Toma insulina. 1^o SID. Diabete no baixou.
Depois BID. Baixou um pouco mas não suficiente.

EXPLORAÇÕES ADICIONAIS
Canta ao longe.

DIAGNÓSTICO
Sínd. Horner OE. Provável, secundário a neuropatia diabética

TRATAMENTO MÉDICO
~~Fenilefrina~~ 1 gota BID, 3 vezes
Dapine fina
New Bion 1/Dia.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Visão geral