



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

CONSIDERAÇÕES PERIANESTÉSICAS DE CÃES E GATOS COM
***DIABETES MELLITUS*: REVISÃO DA LITERATURA**

Kaique Nogueira

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Miyasaka de Almeida

BRASÍLIA – DF
DEZEMBRO/2017



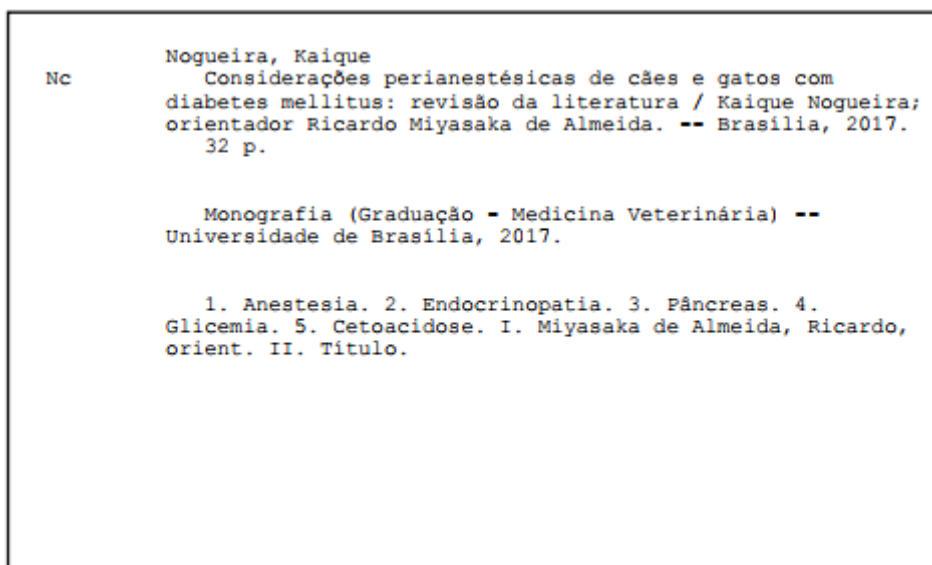
KAIQUE NOGUEIRA

**CONSIDERAÇÕES PERIANESTÉSICAS DE CÃES E GATOS COM
DIABETES MELLITUS: REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso
de graduação em Medicina Veterinária
apresentado junto à Faculdade de
Agronomia e Medicina Veterinária da
Universidade de Brasília

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Miyasaka de Almeida

BRASÍLIA -DF
DEZEMBRO/2017



Cessão de Direitos

Autor: Kaique Nogueira

Título do Trabalho de Conclusão de Curso: Considerações perianestésicas de cães e gatos com *diabetes mellitus*: revisão da literatura.

Ano: 2017

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta monografia e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva-se a outros direitos de publicação e nenhuma parte desta monografia pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.



Kaique Nogueira

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do autor: NOGUEIRA, Kaique.

Título: Considerações perianestésicas de cães e gatos com *diabetes mellitus*:
revisão da literatura.

Trabalho de conclusão do curso de
graduação em Medicina Veterinária
apresentado junto à Faculdade de
Agronomia e Medicina Veterinária da
Universidade de Brasília

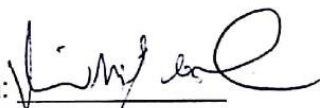
Aprovado em: 08/12/2017

Banca examinadora

Prof.º Dr. Ricardo Miyasaka de Almeida

Instituição: Universidade de Brasília

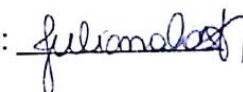
Julgamento: APROVADO

Assinatura: 

M.V. Juliana de Castro Bandeira

Instituição: Universidade de Brasília

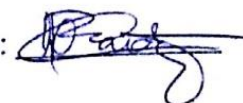
Julgamento: APROVADO

Assinatura: 

Dra. Larissa Borges Cardozo

Instituição: HVAC – Brasília, DF

Julgamento: Aprovado

Assinatura: 

Dedico esta obra, primeiramente, à minha mãe, Bernadete Prezotto, por ter possibilitado a realização deste sonho. Dedico também aos meus avós, Xisto Prezotto e Tereza Bengozi, minhas maiores inspirações de vida. Por fim, dedico esta obra a todas as pessoas que cruzaram o meu caminho e, de alguma forma, acreditaram no meu sucesso.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, antes de mais nada, à toda minha família, por terem sempre estado ao meu lado e acreditado em meu potencial, mesmo quando a vontade de voltar para casa era mais forte.

À vida por ter me guiado por caminhos tão certos, embora tortuosos e nunca os mais fáceis, ainda assim, certos.

A todos os meus amigos de Brasília, por terem sido minha segunda família, por terem me segurado em todos os momentos difíceis que aqui passei. Agradeço, ainda, por não terem me deixado desistir, nunca.

Ao Vinícius, por ter embarcado nessa jornada comigo, de São Paulo para o Distrito Federal, cinco anos atrás.

Ao professor Eduardo Maurício, por todo o suporte que me deu durante toda a graduação e pelo companheirismo nos momentos de glória e também nos momentos de luta.

Ao professor Ricardo Miyasaka, por todo o apoio, suporte e orientação que me deu para seguir na área de anestesiologia, sendo uma das minhas maiores inspirações profissionais.

A todos os residentes do HVet que conheci nesses anos de graduação e tive a honra de ser estagiário, em especial à Ju, Phanny, Shanti, Beto, Aline, Gui, Aninha, Pat, Jacque, Pato, Ju Sarquis, Thaísa, Júlia, Cecília, Dani, Cris e Camilinha.

À equipe cirúrgica e anestésica do Hospital Veterinário Dr. Antônio Clemenceau, Mário, Martha, Lalá, Lincoln, Day, Stefani, Larissa, Jairo, Pat, Gui, Helô e Zé.

À equipe anestésica da FMVZ – Unesp Botucatu, Deve, Lobo, Baiano, Mamedes, Renata, Êmese e, em especial, à Natache Garofalo, por todos os ensinamentos e conhecimentos compartilhados, além de terem contribuído para que hoje eu me sentisse mais confiante e preparado.

À professora Christine, por ter despertado essa minha paixão incondicional por gatos, por todo o conhecimento proporcionado e por um dia ter me dito que “para ser um bom anestesista, você precisará ser um bom clínico”, frase da qual jamais me esquecerei.

À gata Mina e aos gatos Nina e João, por terem participado de todos os meus momentos de dificuldade e de felicidade em Brasília durante minha graduação.

À Anna, por todo o companheirismo e por ter sempre me encorajado a ir em busca do meu maior sonho.

À Sílvia e ao gato Thomas, figuras mais do que especiais na minha vida em Brasília.

A todos os professores que passaram pela minha vida e que, de alguma forma, contribuíram para minha formação pessoal e profissional.

A todas as pessoas que cruzaram o meu caminho e de alguma forma acreditaram em mim e contribuíram para que este momento se tornasse realidade.

Por fim, um agradecimento especial à Brasília e à Universidade de Brasília, dois lugares incríveis pelos quais me encantei e me apaixonei e que há cinco anos vêm me proporcionando os melhores momentos de toda a minha vida. Serei eternamente grato por todos os momentos que aqui vivi.

RESUMO

Considerações perianestésicas de cães e gatos com *diabetes mellitus*: revisão da literatura.

O *diabetes mellitus* (DM) é uma das endocrinopatias mais comumente observadas em cães e gatos, com etiologias e complicações distintas. As repercussões e complicações do DM nestas espécies, como as alterações cardiovasculares, nervosas e de equilíbrio hidroeletrólítico, são decorrentes da hiperglicemia persistente e da resistência à insulina. Além da elevação na concentração plasmática de glicose, cães e gatos diabéticos podem apresentar uma série de alterações laboratoriais, portanto, a avaliação pré-anestésica destes animais é de suma importância. As principais e mais relevantes complicações do DM para a anestesia são hipertensão, neuropatia periférica, neuropatia autonômica diabética, cetoacidose diabética (CAD) e suas repercussões no funcionamento fisiológico do animal. A CAD, por exemplo, é resultado da hiperglicemia persistente associada à acidose metabólica, à perda de eletrólitos e à desidratação, causando importantes alterações no organismo animal que devem ser identificadas e corrigidas. A cirurgia e anestesia do paciente diabético estão não só relacionadas com as possíveis complicações decorrentes da doença, mas também às maiores taxas de mortalidade e internação. Tendo isto em vista, apenas pacientes com DM controlados deveriam, idealmente, ser submetidos a procedimentos anestésicos e cirúrgicos, uma vez que estes podem alterar a homeostase de glicose sanguínea, devendo esta ser sempre aferida e, quando necessário, controlada em todo o período perianestésico. A fluidoterapia deve ser empregada na redução da hiperglicemia e desidratação, sendo que o tipo de fluido escolhido para tal correção pode ter grande relevância, principalmente em pacientes cetoacidóticos. Alguns fármacos podem alterar, direta ou indiretamente, a homeostase glicêmica, portanto, a escolha destes deve preconizar sua rápida velocidade de excreção ou sua ação passível de reversão. Conhecer o DM, suas possíveis repercussões na fisiologia animal e, por conseguinte, na anestesia, é imprescindível para o sucesso anestésico. Contudo, a literatura acerca da relação entre o DM e anestesia ainda é pouco abordada, principalmente no que diz respeito à espécie felina, necessitando

novos estudos para melhor compreensão do tema. Tendo em vista a alta prevalência do DM nas espécies canina e felina e que as complicações desta doença podem comprometer o procedimento anestésico, a presente revisão teve como objetivo expor aspectos relevantes na anestesia do paciente diabético.

Palavras chave: anestesia, endocrinopatia, pâncreas, glicemia, cetoacidose.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is one of the most frequently observed endocrinopathies in dogs and cats, with different etiologies and complications. The repercussions and complications of DM in these species, such as cardiovascular, nervous and hydroelectrolytic changes, are due to persistent hyperglycemia and insulin resistance. Considering the high prevalence of DM in canine and feline species and that the complications of this disease may compromise the anesthetic procedure, the present review had the objective of exposing relevant aspects in the anesthesia of the diabetic patient, since the literature is still limited about this theme. In addition to the increase in plasma glucose concentration, diabetic dogs and cats may present a series of laboratory abnormalities, therefore, the preanesthetic evaluation of these animals is of great importance. The main and most relevant complications of DM for anesthesia are hypertension, peripheral neuropathy, diabetic autonomic neuropathy and diabetic ketoacidosis (DKA) and the repercussions of these complications on the physiological functioning of the animal. DKA, for example, is a result of persistent hyperglycemia associated with metabolic acidosis, electrolyte loss and dehydration, causing substantial changes in the animal organism that need to be identified and corrected. The surgery and anesthesia of the diabetic patient are not only related to the possible complications due to the disease, but also to the higher mortality and hospitalization rates. In view of this, only patients with controlled DM should, ideally, undergo anesthetic and surgical procedures, since it can alter blood glucose homeostasis, which should be always checked and, when necessary, managed throughout the perianesthetic period. Fluid therapy should be used to reduce hyperglycemia and also the dehydration, and the choice of fluid for this may be more significant only in ketoacidosis patients. Some drugs may directly or indirectly alter glycemetic homeostasis. Therefore, the choice of these drugs should be based on their rapid rate of excretion or their reversible action. Knowing the DM and its possible repercussions on animal physiology is essential for the anesthesia success. However, the literature regarding the relationship between DM and anesthesia is still poorly addressed, especially regarding feline species, requiring further studies to better understanding of the theme.

Keywords: anesthesia, endocrinopathy, pancreas, blood glucose, ketoacidosis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	3
2.1. <i>Diabetes mellitus</i> em cães.....	3
2.2. <i>Diabetes mellitus</i> em gatos.....	4
2.3. Alterações laboratoriais	5
2.4. Complicações do <i>diabetes mellitus</i>	7
2.4.1. Cetoacidose diabética	9
2.5. Considerações anestésicas.....	14
2.5.1. Fluidoterapia	17
2.5.2. Agentes anestésicos e o <i>diabetes mellitus</i>	18
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
4. REFERÊNCIAS	24

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Complicações do <i>diabetes mellitus</i> em cães e gatos	5
TABELA 2 - Suplementação de potássio para animais hipocalêmicos em cetoacidose diabética	12
TABELA 3 - Ajuste da insulina de acordo com as alterações na glicemia	13
TABELA 4 - Diretrizes para o manejo de insulina no período perianestésico do paciente diabético	16

1. INTRODUÇÃO

O pâncreas endócrino é composto pelas ilhotas de Langerhans, as quais são formadas por quatro tipos distintos de células – as células-alfa, responsáveis pela secreção de glucagon; células-beta, cuja função é a de secretar insulina; células-delta, que secretam a somatostatina; e células PP secretoras do polipeptídeo pancreático (GUYTON & HALL, 2006). No cão e no gato, a desordem mais comum envolvendo o pâncreas endócrino é o *diabetes mellitus* (DM), que resulta na deficiência absoluta ou relativa de insulina, frequentemente em conjunto com a resistência à insulina (NELSON, 2015; REUSCH, 2015).

Os sinais clínicos do DM são resultado da incapacidade das células em catabolizar carboidratos para utilizar glicose como fonte de energia, levando à hiperglicemia. Quando a concentração de glicose plasmática excede a taxa de reabsorção renal pelos túbulos proximais, ocorre glicosúria e aumento da diurese. Assim, em virtude da glicosúria e do potencial osmótico da glicose, o paciente com DM apresentará poliúria e polidipsia compensatória. A persistência da hiperglicemia resultará em outros sinais clínicos como perda de peso, uma vez que o organismo animal passa a aumentar o catabolismo lipídico e proteico para compensar os *deficits*. Com o aumento no catabolismo destas novas fontes de energia, o animal passará a ingerir maiores quantidades de alimento, caracterizando a polifagia (RAND & MARSHALL, 2005).

O diagnóstico do DM é realizado através da associação dos sinais clínicos de poliúria, polidipsia, perda de peso e polifagia, com a hiperglicemia persistente em jejum. A hiperglicemia pode ser avaliada de forma rápida através do glicosímetro, ou por meio da mensuração dos níveis de frutossamina, sendo esta essencial no diagnóstico e acompanhamento da evolução do tratamento da doença. Os níveis séricos de frutossamina refletem o grau de glicação de proteínas e a concentração de glicose média de uma a três semanas antes do momento da análise (SAKO et al., 2008; NELSON, 2015). As opções de tratamento incluem administração de insulina exógena, manejo nutricional, correção da obesidade, exercícios e medicações hipoglicemiantes. No entanto, a abordagem terapêutica

se difere entre as espécies canina e felina, em parte pela etiologia da doença ser diferente (NELSON & REUSCH, 2014).

Pacientes diabéticos tendem a apresentar uma série de complicações resultantes da hiperglicemia persistente, como alterações cardiovasculares (STRUBLE et al., 1998), nervosas (KENEFICK et al., 2007; ESTRELLA et al., 2008; MORGAN et al., 2008) e de equilíbrio hidroeletrólítico (O'BRIEN, 2010), além de apresentarem algumas restrições quanto à anestesia (KADOI, 2010a; 2010b). Nesse contexto, tendo em vista que o DM é frequentemente diagnosticado e considerando as alterações que esta doença pode provocar, a presente revisão objetivou enaltecer aspectos relevantes na anestesia de cães e gatos diabéticos, uma vez que a literatura ainda é escassa acerca deste tema.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. *Diabetes mellitus* em cães

O DM em cães apresenta etiologia multifatorial, podendo ser de origem imunomediada com destruição das células-beta e resistência à insulina secundária a outras endocrinopatias como hiperadrenocorticismismo e acromegalia ou, ainda, secundária ao uso crônico de glicocorticoides (DAVISON et al., 2003; NELSON, 2015a).

É uma das endocrinopatias mais comuns em cães, com prevalência variando entre os países. Davison et al. (2005) reportaram prevalência de 0,32% no Reino Unido, enquanto Guptil et al. (2003) e Fracassi et al. (2004) relataram prevalências de 0,64% e 1,33% nos Estados Unidos e Itália, respectivamente. Já no Brasil, em estudo epidemiológico realizado no estado do Rio Grande do Sul, a prevalência de DM em cães foi de 0,11% (PÖPPL & GONZÁLEZ, 2005). Existem diversas raças de cães predispostas ao desenvolvimento do DM, como o *Terrier Australiano*, *Schnauzer miniatura* e *Standard (padrão)*, *Samoieda*, *Poodle Toy e Miniatura*, *Cairn Terrier*, *Keeshond*, *Bichon Frise* e *Spitz Finlandês*. Além disso, as fêmeas, em relação aos cães, também parecem ser mais predispostas ao desenvolvimento da doença (GUPTIL et al., 2003). Em média, desenvolve-se em cães de 5 a 9 anos de idade (GALE, 2005).

A forma mais comum da doença no cão é o DM tipo 1, assim como em humanos. O DM tipo 1 é caracterizado pela hipoinsulinemia persistente não responsiva à elevação nos níveis de glicose e glucagon sanguíneos, sendo necessária a administração de insulina exógena para manutenção da glicemia (NELSON, 2015a). As comorbidades mais frequentemente observadas em cães com DM são o hiperadrenocorticismismo, a infecção do trato urinário, a dermatite, a otite, a pancreatite aguda, as neoplasias e o hipotireoidismo (HESS et al., 2000).

2.2. *Diabetes mellitus* em gatos

O DM é a doença endócrina mais observada em gatos, no entanto a literatura acerca de sua epidemiologia nessa espécie ainda é limitada. Um estudo nos Estados Unidos reportou um aumento na prevalência de DM felina durante 30 anos, passando de 0,08% no ano de 1970, para 1,2% em 1999. Por outro lado, o número de óbitos decorrente da doença reduziu de 40% para 10% no mesmo período, sugerindo que houve aprimoramento no tratamento do *diabetes*, ao menos em gatos (PRAHL et al., 2007). Um estudo epidemiológico realizado no Reino Unido revelou uma prevalência de 0,43% em gatos de diversas raças e 1,8% para a raça Burmês, sugerindo fator genético desta raça para o desenvolvimento da doença (MCCANN et al., 2007).

Cerca de 80% a 95% dos gatos com DM apresentam o tipo 2 da doença, sendo que 70% destes necessitam administração de insulina exógena. A DM ocorre em gatos de meia idade e a maior prevalência ocorre em animais entre 10 e 13 anos de idade (REUSCH, 2015) sendo que os machos parecem ser mais afetados do que as fêmeas (APPLETON et al., 2001).

O DM tipo 2 é caracterizado pela diminuição na secreção de insulina em conjunto com o decréscimo de sua ação nos tecidos, caracterizando a resistência à insulina (RAND & MARSHALL, 2005). Sabe-se que gatos diabéticos são seis vezes menos sensíveis à ação da insulina do que gatos não-diabéticos (FELDHahn et al., 1999). Comumente gatos diabéticos apresentam outras comorbidades e isto ocorre, provavelmente, pelo fato desta enfermidade ser mais frequentemente encontrada em indivíduos com idade avançada. Outra explicação plausível para essa relação é que outras doenças, como neoplasias pancreáticas e hiperadrenocorticismo, predispõem ao desenvolvimento do DM em gatos, além do próprio DM predispor o aparecimento de outras doenças, como a cistite bacteriana. No geral, as doenças mais comumente encontradas no momento do diagnóstico do DM são hipertireoidismo, doença intestinal inflamatória, complexo granuloma eosinofílico, anemia, neoplasia e doença renal, além da obesidade (CRONSHAW & PETERSON, 1996; RAND & MARSHALL, 2005).

Em resposta à hiperglicemia persistente, outros sinais clínicos podem se desenvolver como complicações do DM, com algumas diferenças entre cães e gatos (Tabela 1).

TABELA 1 – Complicações do *diabetes mellitus* em cães e gatos.

Comum	Incomum
Neuropatia periférica (gato)	Neuropatia periférica (cão)
Poliúria, polidipsia e perda de peso persistentes	Glomerulonefrite, glomeruloesclerose
Catarata (cão)	Retinopatia
Infecções bacterianas, especialmente no trato urinário	Insuficiência pancreática exócrina
Pancreatite	Gastroparesia
Cetoacidose diabética	Dermatopatia diabética (cão)
Lipidose hepática	
Hipoglicemia persistente	

Fonte: adaptado de Nelson (2015).

2.3. Alterações laboratoriais

Em um dos maiores e mais completos estudos sobre as desordens concomitantes encontradas em cães diabéticos, encontrou-se alta concentração na atividade de enzimas hepáticas, lipemia, hipocloremia, hipocalcemia e glicosúria. A elevação na concentração das enzimas hepáticas é comum em cães com DM e é, provavelmente, resultado da lipidose hepática. Já a lipemia ocorre pela deficiência na ativação da lipoproteína lipase pela insulina, inibindo sua ação de hidrolisar os triglicerídeos. Com relação à hipocloremia, esta provavelmente ocorre em razão da êmese recorrente observada em cães diabéticos (HESS et al., 2000). A glicosúria ocorre quando o índice glicêmico ultrapassa o limiar de filtração renal da glicose, sendo de 250 mg/dL em cães e 300 mg/dL em gatos (NELSON, 2015).

Em humanos diabéticos, a homeostase alterada de cálcio ionizado é uma alteração comumente observada e acredita-se que seja responsável por diversas complicações, incluindo alteração no metabolismo de carboidratos, microangiopatia, aterosclerose, desenvolvimento de catarata, doença renal e osteopenia. Além disso, a homeostase alterada do cálcio prejudica ainda mais a

secreção de insulina. A alteração mais comum observada em indivíduos com alteração na homeostase do cálcio é elevação nos níveis de cálcio intracelular, apesar de o contrário também ser frequentemente observado em humanos diabéticos (LEVY et al., 1994) e em cães (HESS et al., 2000).

Proteinúria é um dos achados laboratoriais em cães diabéticos e parece estar associada à hipertensão, embora a relação de causa e efeito entre ambas não esteja completamente elucidada (STRUBLE et al., 1998). Sannello et al. (2003) não observaram proteinúria em gatos diabéticos, mas o baixo número amostral pode ter influenciado a conclusão do estudo. Mais recentemente, Al-Ghazlat et al. (2011) encontraram alta prevalência de gatos diabéticos que apresentavam proteinúria, com um número amostral mais elevado.

Embora um número significativo de cães diabéticos apresentem pH sanguíneo venoso inferior a 7,35, apenas uma parte destes possuem cetonúria, o que permite o diagnóstico da cetoacidose diabética (CAD). Alguns cães com acidemia podem apresentar cetonúria não identificada pelo reagente nitroprussiato na urina, que detecta primordialmente acetoacetato, o que demonstra a importância da realização da avaliação hemogasométrica (HESS et al., 2000; DIBARTOLA, 2012).

A avaliação da capacidade de coagulação do paciente diabético é de suma importância no tratamento e prognóstico do DM. Humanos diabéticos apresentam elevada agregação plaquetária e podem também apresentar trombose como consequência da doença (ALZHRANI & AJJAN, 2010). Hess et al. (2000) demonstraram que quase 10% dos cães de seu estudo apresentavam distúrbios de coagulação, porém, não foram investigadas outras possíveis causas para a alteração na atividade de coagulação nesses animais. As anormalidades de coagulação encontradas nos pacientes veterinários com DM contribuem para o desenvolvimento de tromboembolismo e doença cardiovascular, sendo, em suma, consequência da hiperglicemia persistente em que todos os estágios da homeostase são afetados, o que favorece tanto a formação quanto a inibição de trombos, além de alterar também a fibrinólise e a agregação plaquetária. Os mecanismos causadores das coagulopatias são diversos, incluindo glicosilação e estresse oxidativo, dessa forma, como muitas vezes o controle glicêmico pode ser

difícil, o uso de fármacos que reduzam a formação de trombos pode ser adjuvante no tratamento do DM (CRISTOPHER, 1995).

2.4. Complicações do *diabetes mellitus*

As complicações mais comuns no paciente veterinário com DM são, geralmente, resultantes da hiperglicemia e possível cetoacidose diabética (RAND & MARSHALL, 2005; GIQUEL et al., 2012). Em seres humanos diabéticos, a hipertensão é uma das comorbidades mais frequentes (MCFARLANE et al., 2005) no entanto, a relação entre hipertensão e DM é complexa, podendo uma ser causa ou consequência da outra (MCFARLANE et al., 2005). No DM tipo 1, a hipertensão é resultado da nefropatia causada pela doença em humanos, enquanto que no DM tipo 2, a hipertensão está relacionada com a síndrome metabólica causada pela doença, como a resistência à insulina, hiperlipidemia e obesidade (MCFARLANE et al., 2005; HUANG, 2009). As possíveis causas de hipertensão são a perda do efeito fisiológico de vasodilatação da insulina, aumento da retenção de sódio e elevação na concentração de cálcio intracelular – o que altera a contratilidade da musculatura lisa e estímulo simpático (DEFRONZO & FERRANNINI, 1991; WEIDMANN et al., 1993). Struble et al. (1998) relataram que 46% dos cães de seu estudo apresentavam hipertensão e proteinúria, que eram mais intensas nos animais que tinham a doença há mais tempo. No que diz respeito à relação entre hipertensão e DM em gatos, os estudos ainda são inconclusivos (BODEY & SANSOM, 1998; SENNELLO et al., 2003).

A neuropatia periférica é relativamente comum em humanos e em gatos, embora menos frequente em cães. (ESTRELLA et al., 2008; MORGAN et al., 2008; KADOI, 2010a). Os indivíduos afetados pela neuropatia periférica podem apresentar fraqueza muscular, ataxia, *deficit* de propriocepção, redução do reflexo tendíneo, atrofia muscular e tônus muscular diminuído (ESTRELLA et al., 2008; MORGAN et al., 2008). Do ponto de vista clínico, os gatos com neuropatia periférica apresentam postura plantígrada e dor à manipulação distal do membro, devido às alterações vasculares, isquemia, degeneração dos axônios e desmielinização (ESTRELLA et al., 2008; REUSCH, 2015).

Outra importante complicação é a neuropatia autonômica diabética, a qual pode afetar diversos sistemas, como o gastrintestinal, geniturinário e cardiovascular. As manifestações clínicas mais importantes, ao menos em humanos, são taquicardia em repouso, intolerância ao exercício, hipotensão ortostática, constipação, gastroparesia e função neurovascular prejudicada (KODOI, 2010a). Em humanos diabéticos com neuropatia autonômica diabética, hipotensão foi comumente observada durante a anestesia geral, em razão dos reflexos homeostáticos serem menos efetivos em compensar os efeitos da indução anestésica sobre o retorno venoso, tônus vascular e contratilidade do miocárdio (LATSON et al., 1994). Um estudo mais recente também revelou maior incidência de hipotensão em pacientes humanos portadores de neuropatia autonômica diabética, além de bradicardia, após a indução anestésica (HANSS et al., 2008). Existe uma constante preocupação acerca da estabilidade hemodinâmica durante a indução e manutenção anestésicas em pacientes diabéticos humanos (KADOI, 2010b), o que não descarta a necessidade dos mesmos cuidados e preocupações com o paciente veterinário. Cerca de 35% dos pacientes humanos diabéticos necessitaram de vasopressores no período transoperatório, contra apenas 5% dos não diabéticos, demonstrando maior instabilidade hemodinâmica naqueles (BURGOS et al., 1984). Kenefick et al. (2007) reportaram que existe diferença entre o tônus vagal cardíaco dos cães diabéticos em relação aos não diabéticos, evidenciando uma neuropatia autonômica diabética comparada à de seres humanos. A neuropatia autonômica diabética pode, ainda, predispor ao desenvolvimento de hipotermia central durante a anestesia (KITAMURA et al., 2000).

As alterações vasculares causadas pelo DM podem comumente levar a alterações renais em seres humanos, podendo apresentar proteinúria após danos ao glomérulo, levando à glomeruloesclerose, redução da taxa de filtração glomerular e eventual insuficiência renal (FOWLER, 2008). A mesma condição é considerada incomum em cães e gatos, sendo as alterações renais consideradas achados coincidentes nos pacientes veterinários diabéticos (NELSON, 2015; REUSCH, 2015).

2.4.1. Cetoacidose Diabética

A cetoacidose diabética (CAD) é uma grave complicação do DM caracterizada por hiperglicemia, acidose metabólica, perda de eletrólitos e desidratação. O paciente com CAD apresenta êmese, diarreia, anorexia, prostração, taquipneia e, conseqüentemente, distúrbios ácido-base mistos (DUARTE et al., 2002). Há aumento no catabolismo lipídico em resposta à disfunção no metabolismo de glicose, visando preservar tanto a integridade celular quanto a demanda energética do organismo, formando ácidos graxos livres (DUROCHER et al., 2008).

Para serem utilizados como fonte de energia, os ácidos graxos são transportados dos tecidos periféricos para a mitocôndria dos hepatócitos, o que leva à formação dos cetoácidos acetoacetato, beta-hidroxibutirato e acetona (GUYTON & HALL, 2006). Os cetoácidos, quando liberados no líquido extracelular, se dissociam e os íons resultantes são tamponados principalmente pelo tampão fisiológico bicarbonato. Quando a concentração de íons hidrogênio excede a capacidade de tamponamento do organismo, o resultado é a acidose metabólica e a cetose (DIBARTOLA, 2012), assim, esse mecanismo contribui para a persistência do quadro de hiperglicemia, glicosúria, desequilíbrio eletrolítico e acidemia, observados na CAD (GUYTON & HALL, 2006).

O que diferencia a CAD do DM mal controlado é a deficiência de insulina combinada com o aumento de hormônios contrarregulatórios, como o glucagon, cortisol, hormônio do crescimento e catecolaminas, além da presença de doença coexistente, que estimula uma situação de estresse favorecendo a secreção destes hormônios (BOYSEN, 2008). Sendo assim, uma forma de caracterizar o estado de CAD é a constatação da elevação na razão glucagon/insulina (KERL, 2001). Durocher et al. (2008) relataram que a elevação na razão entre glucagon/insulina é muito importante e eficaz na detecção da CAD, e que a cetonemia e a cetoacidose podem ser controladas sem a necessidade imediata de controle glicêmico. Um estudo realizado em cães diabéticos cetoacidóticos demonstrou que a concentração de insulina pode estar muito baixa nestes animais, mas também pode estar em níveis próximos dos normais (PARSONS et al., 2002).

A CAD deve ser diagnosticada de forma precoce através da análise hemogasométrica do paciente, que avalia o potencial hidrogeniônico (pH), bicarbonato plasmático e *anion gap* (DIBARTOLA, 2012), variáveis mais

frequentemente utilizadas quando comparadas à dosagem de insulina e glucagon. O cálculo do *anion gap* é importante na caracterização do tipo de acidose metabólica, uma vez que representa uma estimativa da concentração de ânions não mensurados diretamente, como fosfatos, sulfatos, lactato e corpos cetônicos. O *anion gap* é calculado através da subtração dos ânions mensurados – cloreto e bicarbonato, dos cátions mensurados – sódio e potássio (KITABCHI et al., 2001). Para uma caracterização mais completa do distúrbio metabólico presente, é recomendada ainda a determinação do excesso ou *deficit* de base, que representa a quantidade de ácido ou base necessária para titular um litro de sangue com pH 7,4. O cálculo se dá através dos valores de pH, pressão parcial de dióxido de carbono (PCO₂) e hemoglobina (DIBARTOLA, 2012).

No geral, o paciente cetoacidótico apresenta alterações eletrolíticas como hiponatremia, hipocloremia, hipocalcemia e hipomagnesemia. Além disso, as concentrações de potássio e fósforo podem ou não estar alteradas. Comumente, a CAD se apresenta com acidose metabólica (pH < 7,35 e bicarbonato < 15 mEq/L) com elevação do *anion gap* e alcalose respiratória compensatória, sendo o aumento na produção dos cetoácidos a principal causa do desenvolvimento da acidose metabólica. Os cetoácidos são dissociados formando íons hidrogênio e cetoânions, assim, quando o acúmulo de íons hidrogênio excede a capacidade de tamponamento por parte do bicarbonato, ocorre também o acúmulo dos cetoanions, o que causa acidose metabólica e elevação do *anion gap* (WELLMAN & DIBARTOLA, 2006; BOYSEN, 2008; O'BRIEN, 2010). Outro fator que contribui para o desenvolvimento da acidose metabólica é a hipovolemia causada pela excessiva perda de líquido, o que leva à hiperlactatemia (O'BRIEN, 2010). Pacientes com DM também podem desenvolver CAD com *anion gap* normal devido à hipercloremia, pois quando em pequenas concentrações, os cetoácidos são excretados à medida em que são gerados quando a perfusão renal e a taxa de filtração glomerular encontram-se preservadas. Nessa situação, os rins passam a reter cloreto no lugar das cetonas, aumentando a concentração de cloreto e fazendo com que o *anion gap* não se altere (GABOW, 1985; DIBARTOLA, 2012). A hipercloremia também pode ser identificada na fase de resolução da CAD, em decorrência da administração de grandes quantidades de solução salina (NaCl 0,9%) e uso de doses elevadas de cloreto de potássio (KCl) (DIBARTOLA, 2012).

A glicosúria e a cetonúria promovem diurese osmótica, que resulta em perdas significativas de líquido. A excreção de cetoânions é acompanhada da excreção dos cátions sódio, potássio e amônia, causando hiponatremia e hipocalemia. A hiponatremia pode, ainda, ser resultado da hiperglicemia, que contribui para a migração do líquido intracelular para o compartimento extracelular e diluição do plasma (CHIASSON et al., 2003). Pacientes que desenvolvem CAD costumam apresentar hipocalemia, embora seja comum encontrar casos em que a concentração de potássio permanece dentro dos valores fisiológicos (CHIASSON et al., 2003). A concentração de potássio na CAD pode ser alterada por diversos fatores, incluindo redução da ingestão deste cátion combinada com a perda pelo vômito, diarreia e diurese osmótica (WOLFSDOR et al., 2006).

Os objetivos do manejo do paciente em CAD são a restauração do volume intravascular, correção da desidratação, dos distúrbios eletrolíticos, e do desequilíbrio ácido-base, e redução da glicemia para que enfim, seja possível reduzir a concentração dos corpos cetônicos, devendo, ainda, intervir na doença subjacente, se for o caso (O'BRIEN, 2010). A hiperglicemia pode ser corrigida apenas através da fluidoterapia, dessa forma, deve-se iniciar o uso de insulina regular apenas após cerca de seis horas de fluidoterapia (SEARS et al., 2012). A administração de solução salina a 0,9% deve ser realizada com cautela dada sua alta concentração de cloreto, podendo contribuir para o desenvolvimento da acidose hiperclorêmica (NELSON, 2015b), portanto, o uso do lactato – através da solução de Ringer com lactato, favorece a ação do bicarbonato e pode contribuir no manejo da acidose. A fluidoterapia sem o uso de insulina reduz significativamente a concentração de glicose sanguínea em cães com CAD (SEARS et al., 2012). Não se sabe ao certo o motivo pelo qual o uso isolado de fluidoterapia tem tal capacidade, mas acredita-se que haja correlação com a melhora da perfusão renal, que ajuda a reduzir a concentração dos hormônios contrarregulatórios, em especial o glucagon, além da hemodiluição (GLASER & KUPPERMANN, 2004). O uso do bicarbonato de sódio em conjunto com a fluidoterapia é controverso (HESS, 2014); a Associação Americana de Diabetes lista o bicarbonato como opção para o tratamento de CAD em pacientes cujo pH sanguíneo permanece inferior a 7 mesmo após uma hora de fluidoterapia, mas não há estudos que comprovem sua real eficácia (ENGLISH & WILLIAMS, 2004;

ASCHNER & POLAND, 2008; KITABCHI et al., 2009). Assim como a insulina, o bicarbonato favorece a passagem de potássio para o interior da célula, podendo potencializar o quadro de hipocalcemia (O'BRIEN, 2010). Além disso, seu uso está associado ao maior risco de hemorragia cerebral e redução da entrega de oxigênio para os tecidos (ASCHNER & POLAND, 2008), hipocalcemia e acidose paradoxal do sistema nervoso, por favorecer a passagem de CO₂ para o líquido cefalorraquidiano (ENGLISH & WILLIAMS, 2004).

A hipocalcemia deve ser corrigida através da administração de cloreto de potássio (KCl) adicionada à fluidoterapia em taxa de infusão contínua. Hess (2014) afirma que a taxa de infusão de potássio não deve exceder 0,5 mEq/kg/h, mas em pacientes com severa hipocalcemia, a taxa pode alcançar, ao menos na primeira hora, 0,5 a 0,9 mEq/kg/h (O'BRIEN, 2010) (Tabela 2). Em conjunto com a correção da calemia, deve sempre haver monitoramento da função elétrica do coração (HESS, 2014). Da mesma forma, o fósforo, se em baixa concentração, deve ser corrigido pela infusão contínua de fosfato de potássio – solução de 4,4 mEq/mL de potássio e 3 mmol/mL de fósforo, na taxa de 0,03 a 0,12 mmol/kg/h (HESS, 2014).

TABELA 2 – Suplementação de potássio para animais hipocalêmicos em cetoacidose diabética.

Concentração de potássio (mEq/L)	Suplementação de potássio (mEq/L)	Taxa máxima de infusão contínua (mL/kg/h)
<1,9	80	6
2,0 – 2,4	60	8
2,5 – 2,9	40	11
3,0 – 3,4	30	16
3,5 – 5,0	20	24

Cálculo do volume total de KCl: $KCl = ([K^+]_{ideal} - [K^+]_{paciente}) \times \text{volume vascular estimado}^*$. O volume total deve ser diluído em um volume de duas a três vezes maior de solução salina.

* Volume vascular estimado: cão = 90 mL/kg; gato = 60 mL/kg.

Fonte: adaptado de Macintire et al. (2005).

Com relação à insulina, deve-se preconizar o uso de insulina regular e uma opção para casos mais complicados e de difícil manejo é a infusão contínua da mesma (O'BRIEN, 2010) (Tabela 3). Em humanos foi constatada uma menor taxa

de mortalidade quando o uso da insulina se deu através de infusão (ENGLISH & WILLIAMS, 2004). Segundo O'Brien (2010), a administração de insulina regular através da via intramuscular deve ser preconizada apenas em casos não complicados de cetoacidose diabética ou em casos de limitações financeiras e, caso esta via seja a de eleição, a desidratação do paciente deve ser corrigida para que a absorção de insulina seja correta. O objetivo da terapia com insulina deve ser de reduzir a glicemia do paciente em não mais do que 50 a 75 mg/dL a cada hora (O'BRIEN, 2010). A dose inicial para o tratamento com insulina regular pela via intramuscular é de 0,2 U/kg na primeira hora, seguido de 0,1 U/kg na hora seguinte e continuando com a dose de 0,05 U/kg, 0,1 U/kg ou 0,2 U/kg se a concentração de GS sanguínea reduzir mais que 75 mg/dL/h, entre 50 e 75 mg/dL/h ou menos de 50 mg/dL, respectivamente, a cada hora (HESS, 2014).

TABELA 3 – Ajuste da infusão de insulina de acordo com as alterações na glicemia

Glicemia (mg/dL)	Fluido IV	Taxa de infusão de insulina (mL/h) ^a
>250	Ringer com lactato	10
200 – 250	Ringer com lactato + 2,5% dextrose	7
150 – 200	Ringer com lactato + 2,5% dextrose	5
100 – 150	Ringer com lactato + 2,5% dextrose	5
<100	Ringer com lactato + 5% dextrose	Parar infusão

^a Dose de 2,2 U/kg (cão) ou 1,1 U/kg (gato) adicionada à solução de 250 mL de Ringer com lactato, podendo ser substituída por solução salina de NaCl 0,9%. Fonte: adaptado de Macintire et al. (2005).

2.5. Considerações anestésicas

A cirurgia e anestesia de pacientes diabéticos estão associadas a complicações e a maiores taxas de mortalidade e internação (UMPIERREZ et al., 2002; RAND & MARSHALL, 2005; KADOI, 2010a). As complicações relacionadas à anestesia do paciente diabético envolvem a má regulação da glicemia, o que afeta a homeostase do sistema cardiovascular, sistema nervoso central, sistema nervoso autônomo, rins e olhos (ROBERTSHAW, 2006; RAND & MARSHALL, 2005; ESTRELLA et al., 2008; FOWLER, 2008; NELSON, 2015a).

Os procedimentos cirúrgicos aos quais os pacientes veterinários têm de ser submetidos geralmente não estão relacionados diretamente ao DM. Cães diabéticos, por exemplo, são comumente anestesiados para realização de facoemulsificação de catarata, condição frequente em decorrência da doença (PLUMMER et al., 2007). Apenas pacientes que apresentam DM controlado deveriam, em condições ideais, ser submetidos à anestesia. Pacientes não controlados que necessitam de aplicação de insulina no período pré-anestésico podem apresentar glicemia variável durante o transoperatório, aumentando o risco anestésico (KRONEN et al., 2001). No entanto, em cirurgias emergenciais, nem sempre a taxa glicêmica pode ser controlada e estabilizada antes do procedimento cirúrgico (NELSON, 2015a), dessa forma, o monitoramento da concentração de glicose sanguínea deve ser realizado durante o período transoperatório para correta intervenção, se necessária (ADAMS et al., 2015).

A cirurgia por si só não apresenta grandes riscos em casos de bom controle glicêmico, assim, a preocupação gira em torno dos períodos pré-operatório e transoperatório, nos quais não há ingestão de alimento. Os procedimentos anestésicos e cirúrgicos promovem estresse e favorecem a liberação de hormônios hiperglicemiantes que predispõem à formação de corpos cetônicos. O paciente veterinário com DM controlado deve apresentar glicemia entre 150 e 250 mg/dL, pois valores próximos a 150 mg/dL propiciam o desenvolvimento posterior de hipoglicemia decorrente do jejum (NELSON, 2015a). Nesse caso, a dose de insulina deve ser suspensa ou repensada antes do momento da anestesia e da cirurgia para evitar quadros de hipoglicemia e suas complicações (ADAMS et al., 2015). Valores glicêmicos superiores a 300 mg/dL indicam um provável quadro de

DM mal controlado, embora uma única aferição não seja adequada para esse diagnóstico. Para confirmação do quadro mal controlado de DM, faz-se necessária a dosagem de frutossamina, cujos valores superiores a 500 mg/dL indicam controle glicêmico inadequado (NELSON, 2015a) e, nesses casos, quaisquer procedimentos anestésicos e cirúrgicos devem ser adiados (ADAMS et al., 2015). Pacientes em CAD não devem ser anestesiados até que a glicemia seja reduzida a valores inferiores a 400 mg/dL. Como explanado anteriormente, indivíduos hipoglicêmicos e cetoacidóticos devem receber maior atenção com relação aos desequilíbrios hidroeletrólíticos, visto que a hiperglicemia persistente pode favorecer a diurese, desidratação e consequente hipotensão transoperatória (JOHNSON & NORMAN, 2007; OLIVER et al., 2010; DIBARTOLA, 2012).

Após constatada a real necessidade da realização do procedimento anestésico, os pacientes diabéticos devem ser submetidos ao mesmo preferencialmente pela manhã, após a primeira aferição da glicemia, reduzindo, assim, a necessidade de jejum prolongado (ADAMS et al., 2015). O jejum anterior aos procedimentos anestésico e cirúrgico visa evitar possíveis complicações como a aspiração de conteúdo gástrico, sendo um pré-requisito para procedimentos eletivos. Embora muitos pacientes possam passar pelo jejum de forma segura, o risco do desenvolvimento de hipoglicemia nos pacientes diabéticos deve ser sempre levado em consideração (KADOI, 2010a). Nelson (2015a) sugere que, no dia anterior ao procedimento cirúrgico, a dose de insulina seja aplicada normalmente e que o jejum tenha início às 22 horas.

Nos períodos pré-anestésico e pré-operatório, deve-se avaliar a glicemia e, caso esta esteja inferior a 100 mg/dL, a aplicação de insulina deve ser suspensa e dextrose a 2,5% ou a 5% deve ser administrada por infusão intravenosa (IV); se a glicemia estiver entre 100 e 200 mg/dL, aplica-se um quarto da dose matinal usual de insulina do paciente e a infusão de dextrose IV também deve ser realizada; se a glicemia estiver superior a 200 mg/dL, metade da dose de insulina matinal usual do paciente deve ser aplicada e a infusão de dextrose é interrompida até que a glicemia atinja valores próximos a 150 mg/dL. O objetivo, em todos os casos, é estabelecer valores entre 150 e 250 mg/dL, sendo estes adequados para todo o período perianestésico (NELSON, 2015a) (Tabela 4). A taxa de infusão de dextrose

deve seguir o volume de líquido de manutenção que será utilizado na anestesia (ADAMS et al., 2015; NELSON, 2015a).

TABELA 4 – Diretrizes para o manejo de insulina no período perianestésico do paciente diabético.

		Manhã da cirurgia – verificar glicemia		
	Dia anterior à cirurgia	<100mg/dL	100 a 200 mg/dL	>200 mg/dL
Insulina	Terapia usual com insulina	Nenhuma	¼ da dose habitual pela manhã	½ da dose habitual pela manhã
Comentários	Jejum após as 22h	Infusão de dextrose 2,5% a 5%	Infusão de dextrose 2,5% a 5%	Suspender infusão até glicemia <150 mg/dL

Fonte: adaptado de Nelson (2015).

Durante o período transoperatório, o risco de variações na glicemia é constante, não dependendo apenas do manejo clínico do DM que está sendo realizado no paciente, mas também da complexidade da cirurgia, uso de glicocorticoides anterior ao procedimento e presença de infecções (WALL, 2017). Dessa forma, a glicemia deve ser avaliada constantemente em períodos de 30 a 60 minutos, mesmo que a mesma esteja dentro dos valores adequados anteriormente à cirurgia (KRONEN et al., 2001; JOHNSON & NORMAN, 2007). Como exposto, o objetivo deve ser manter a glicemia do paciente entre 150 e 250 mg/dL até a recuperação total da anestesia, quando o paciente voltará a se alimentar (NELSON, 2015a). O limiar de reabsorção de glicose pelos rins no cão é atingido quando a glicemia está em 250 mg/dL, enquanto que em gatos, este limiar é atingido em 300 mg/dL. Uma vez que o limiar é excedido, há glicosúria e, conseqüentemente, diurese, desidratação e possível hipotensão (HARVEY & SCHAER, 2007; NELSON, 2015a). Se necessário, a infusão de dextrose de 2,5% a 5% (Tabela 4) pode ser realizada em conjunto com a solução de Ringer com lactato na taxa de até 10 mL/kg/h para ajuste da taxa glicêmica (ADAMS et al., 2015). Há grande

preocupação com os valores da glicemia no período transoperatório, pois o resultado da cirurgia em pacientes diabéticos está intimamente correlacionado com a variabilidade da glicemia durante o período transoperatório, ao menos em humanos (DUNCAN et al., 2010).

O DM possui importante fator de risco na hipertensão de cães, mas não em gatos (STRUBLE et al., 1998; BODEY & SANSOM, 1998; SENNELLO et al., 2003). Alguns animais diabéticos e hipertensos podem estar sob uso de fármacos para controle da hipertensão, podendo predispor à hipotensão durante os períodos anestésico e cirúrgico (BROWN, 2009; WALL, 2017), sendo assim, é sugerido que esses animais sejam avaliados quanto à real necessidade do uso desses medicamentos no dia da cirurgia após avaliação da pressão arterial (ADAMS et al., 2015). Por outro lado, a hipotensão é também comumente observada em indivíduos diabéticos que são submetidos, por exemplo, à cirurgia de facoemulsificação (OLIVER et al., 2010).

Após a anestesia, o cão e o gato devem continuar a ter suas glicemias mensuradas, até que tenham se recuperado totalmente (ADAMS et al., 2015; NELSON, 2015a). No dia seguinte ao procedimento, o animal pode retomar o esquema de controle glicêmico com insulina e alimentação, e os pacientes que não estiverem se alimentando podem ser submetidos à infusão de dextrose e administração de insulina de acordo com a necessidade (ADAMS et al., 2015).

2.5.1. Fluidoterapia

O objetivo da fluidoterapia em pacientes hiperglicêmicos é a correção do possível estado de desidratação e de desequilíbrios eletrolíticos, portanto, é necessário que se tenha monitoramento adequado do estado do paciente para que tal manejo seja realizado corretamente. Inicialmente, a escolha do fluido de reposição é indiferente, visto que a desidratação necessita ser corrigida o quanto antes (DAVIS et al., 2013). A solução salina (NaCl 0,9%) tem sido usualmente empregada em pacientes cetoacidóticos (ELEDRISSI et al., 2006; KITABCHI et al., 2006), no entanto, existem evidências de que a administração de grandes volumes deste cristalóide está associada ao desenvolvimento de acidose metabólica

hiperclorêmica (MORGAN e al., 2002). Esse efeito acidificante pode ser explicado pelo excesso de cloreto (Cl^-) presente na solução (DIBARTOLA, 2012), conseqüentemente, a correção do desequilíbrio ácido-base na CAD pode ser mascarada pelo efeito acidificante do Cl^- na fase de resolução da desordem (TAYLOR et al., 2006).

Uma alternativa ao uso da solução salina é a solução de Ringer com lactato (SRL). Um dos mecanismos que explica a vantagem do seu uso é de que cerca de 30% do lactato é metabolizado, possivelmente favorecendo a redução da acidose. A oxidação do lactato ocorre predominantemente no fígado, mas também nos rins, coração e musculatura esquelética. Durante a fase de oxidação do lactato, CO_2 e H_2O são formados e há consumo de ions H^+ , o que diminuiria o consumo de bicarbonato (HCO_3^-), e, dessa forma, o lactato favoreceria a correção da acidose. (DIBARTOLA, 2012). VanZyl et al. (2011). No tocante à solução de NaCl 0,9%, esta contribuiu mais rapidamente para a correção do pH na CAD em relação à SRL. A SRL, ainda, reduziu de forma mais lenta as concentrações de glicose sanguínea e, segundo DiBartola (2012), o fluido de escolha no tratamento inicial da CAD deve ser a solução de NaCl 0,9%.

2.5.2. Agentes anestésicos e o *diabetes mellitus*

Fármacos com rápida excreção ou cuja ação possa ser revertida devem ser preconizados, uma vez que o paciente pode retornar a sua alimentação normal e ao seu protocolo de terapia com insulina mais brevemente (HARVEY & SCHAER, 2007; JOHNSON & NORMAN, 2007). Os agentes anestésicos podem afetar a homeostase da glicose diretamente – reduzindo a secreção de insulina, ou indiretamente – diminuindo a secreção de hormônios catabólicos. A ação direta dos agentes anestésicos na secreção de insulina é mais relevante em pacientes com DM do tipo 2 (KADOI, 2010a).

A administração de fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos em pacientes diabéticos é controversa. Sabe-se que, dada sua ação nos receptores alfa-2 nas células-beta do pâncreas, há inibição da secreção de insulina e elevação da glicemia. A clonidina, por exemplo, quando administrada tanto como agente pré-

anestésico quanto como agente coindutor, apresentou resultados controversos na glicemia em pacientes humanos não diabéticos (GAUMANN et al., 1991; LYONS et al., 1997). Por outro lado, Belhoula et al. (2003) relataram posteriormente que o uso do mesmo fármaco como agente pré-anestésico auxiliou no controle glicêmico durante a anestesia e reduziu o requerimento de insulina no período transoperatório. Daş et al. (2016) demonstraram recentemente que o uso de xilazina em porcos aumentou consideravelmente a concentração plasmática de glicose, bem como pronunciada hipoinsulinemia, assim como já relatado em ratos (SAHA et al., 2005), cães (GOLDFINE & ARIEFF, 1979) e em bovinos (SYMONDS & MALLINSON, 1978; KASUYA et al., 1996). A dexmedetomidina, um agonista dos receptores alfa-2 adrenérgicos altamente seletivo, parece reduzir a secreção de insulina sem alterar a homeostase glicêmica (VENN et al., 2001). Da mesma forma, a administração da dexmedetomidina em cães saudáveis não exacerbou a concentração plasmática de glicose (RESTITUTTI et al., 2012), portanto, sugerindo que a alteração na secreção de insulina foi balanceada por redução na atividade simpática pela ativação dos receptores alfa-2 pré-sinápticos (KADOI, 2010a; RESTITUTTI et al., 2012).

Em virtude das possíveis hipotensão e hipovolemia presentes em pacientes diabéticos, os fenotiazínicos devem ser utilizados com cautela nestes indivíduos, no entanto, não existem evidências suficientes que comprovem que essa classe de fármacos cause hipotensão clinicamente significativa em diabéticos (OLIVER et al., 2010). Os opioides garantem estabilidades hemodinâmica, hormonal e metabólica, podendo ser benéficos em pacientes diabéticos (MCNAULTY et al., 2000), porém, fármacos como a morfina e a meperidina devem ser empregados com cautela em pacientes com alterações renais, uma vez que os metabólitos ativos destes fármacos são eliminados pelos rins, o que pode prolongar o tempo de ação. Uma alternativa é o fentanil, cujo metabolismo é hepático, sendo uma boa opção para analgesia transoperatória de indivíduos diabéticos (GIQUEL et al., 2012).

Existem poucos estudos que correlacionam a cetamina e a glicemia, entretanto, o fato deste fármaco indiretamente estimular o sistema nervoso simpático pode favorecer a hiperglicemia (FISCHER, 2015). A cetamina parece exercer efeito dose-dependente sobre a glicemia. Em coelhos a dose de 0,066 mg/kg não afetou a concentração de glicose sanguínea, enquanto que 0,16 mg/kg

resultou em elevação significativa na glicemia e 2 mg/kg causou considerável hipoglicemia. Por fim, a dose de 4 mg/kg de cetamina não afetou de forma significativa a glicemia nos coelhos testados (SHARIF & ABOUAZRA, 2009). Acredita-se que a ação hiperglicemiante da cetamina se dê através da ativação indireta dos receptores alfa-2 adrenérgicos, enquanto se suspeita que a hipoglicemia possa ser causada por ação em receptores opioidérgicos e envolvimento de receptores adrenérgicos do tipo beta (SHARIF & ABOUAZRA, 2009). Por outro lado, a tiletamina associada ao zolazepam e ao butorfanol em porcos como modelos experimentais, não alterou a homeostase da glicose durante a anestesia (MANELL et al., 2017).

Bloqueadores neuromusculares parecem ter sua duração mais prolongada em pacientes humanos diabéticos em comparação aos não diabéticos (SAITOH et al., 2013), mas o vecurônio em cães diabéticos, por outro lado, resultou em menor período de ação (CLARK et al., 2012). Não se sabe ao certo o motivo da menor duração dos efeitos do vecurônio em cães diabéticos, mas acredita-se que este fato esteja relacionado com os efeitos do DM sobre o metabolismo, distribuição ou depuração do fármaco (CLARK et al., 2012). Clark et al. (2012) relataram, ainda, possível redução no efeito do bloqueador neuromuscular quando este é administrado em conjunto com corticosteroides, como já relatado em ratos que foram submetidos à administração concomitante de vecurônio e betametasona (PARR et al., 1991). Um ponto importante a ser considerado sobre a relação de corticosteroides e o uso de bloqueadores neuromusculares é a possível presença de hiperadrenocorticismos, que pode alterar a ação desses fármacos em decorrência da maior concentração de corticosteroides endógenos (CLARK et al., 2012). No entanto, Leece e Clark (2017) recentemente constataram que a ação do atracúrio tem a mesma duração em cães diabéticos e não diabéticos.

O etomidato reduz a produção de corticosteroides pela glândula adrenal, podendo diminuir a resposta glicêmica à cirurgia. Em geral, os agonistas do receptor ácido gama-aminobutírico (GABA) reduzem a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e, conseqüentemente, do cortisol, além de estimular a secreção do hormônio do crescimento (GH) (LEAL et al., 2005; KADOI, 2010a). Um antigo estudo demonstrou que a infusão de 0,42 mg/kg/h e 0,125 mg/kg/h de midazolam reduziu as concentrações plasmáticas de cortisol e insulina, além de

aumentar secreção de GH. No entanto, acredita-se que o uso da dose sedativa desse fármaco não é relevante na homeostase da glicose (DESBOROUGH et al., 1991). Não se sabe ao certo o efeito do propofol sobre a secreção de insulina, mas é sabido que o paciente diabético apresenta uma capacidade limitada de remover lipídios da circulação sanguínea. Apesar disso, não foram constatados efeitos adversos quando utilizado durante a indução ou mesmo em um período curto de infusão contínua (GIQUEL et al., 2012). Leal et al. (2005) demonstraram que ratos diabéticos necessitaram de uma dose inferior de propofol quando comparado aos animais não diabéticos. A alfaxalona, por outro lado, não afetou a concentração plasmática de glicose e a secreção de insulina em cães, mesmo quando associada ao midazolam e cetamina (MUÑOZ et al., 2017).

Desde a década de 1970, o uso de anestésicos voláteis vem sendo associado à supressão na secreção de insulina e à alteração na homeostase glicêmica (CAMU, 1976; DILTOER & CAMU, 1988; IWASAKA et al., 1996; SAHO et al., 1997; VORE et al., 2001; TANAKA et al., 2005; KITAMURA et al., 2009). Estudos sugerem que a ação supressora de insulina dos anestésicos voláteis esteja relacionada aos canais de potássio sensíveis à adenosina-trifosfato (K_{ATP}) presentes nas células-beta do pâncreas (HENQUIN, 2000). Aparentemente, o isoflurano estimula o K_{ATP} , que, por sua vez, inibe a secreção de insulina (ZUURBIER et al., 2008). Outro ponto importante acerca dos anestésicos voláteis é que estes alteram o fluxo cerebral em pacientes diabéticos. Pacientes diabéticos sob anestesia inalatória com isoflurano ou sevoflurano apresentaram deficiência na vasodilatação cerebral em resposta à hipercapnia (KADOI et al., 2006).

A anestesia locorregional pode ser benéfica para os indivíduos que apresentem DM, uma vez que previne o estresse e a liberação dos hormônios contrarregulatórios já citados (ROBERTSHAW & HALL, 2006). Entretanto, seu uso em pacientes com neuropatia periférica é contestado. A microangiopatia causada pelo DM aumenta a exposição do nervo ao anestésico local, fazendo com que o mesmo responda à anestesia local com doses reduzidas destes fármacos (CANDIDO, 2009). Hebl et al. (2006) e Brull et al. (2007) relataram maiores chances de ocorrência de danos neurológicos em pacientes humanos diabéticos com neuropatia periférica, inclusive de piora do quadro previamente existente, embora a explicação ainda permaneça incerta. A administração de anestésico local em

roedores com neuropatia periférica decorrente do *diabetes* apresentou duração prolongada, mas sem alterações histológicas (KROIN et al., 2012).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista que o DM em cães e gatos é uma das endocrinopatias mais comumente encontrada na clínica de pequenos animais, é de suma importância para o anestesista conhecer as possíveis complicações decorrentes desta doença e saber intervir da melhor forma possível quando elas ocorrem. Independentemente se há ou não diagnóstico da doença, deve-se sempre levar em consideração a faixa etária na qual mais comumente são diagnosticados cães e gatos com DM, sendo de 5 a 9 anos e de 10 a 13 anos, respectivamente. Dessa forma, deve-se sempre preconizar a avaliação do índice glicêmico desses pacientes antes, durante e após a anestesia.

Outro modo de garantir uma anestesia segura aos pacientes diabéticos é saber sobre a farmacologia dos agentes anestésicos a serem escolhidos, uma vez que alguns deles podem afetar a homeostase glicêmica e favorecer o desenvolvimento de complicações. No entanto, alguns fármacos não necessariamente precisam ser abolidos do protocolo anestésico, como o isoflurano, mas é essencial que o anestesista saiba das possíveis alterações que possam ocorrer e como intervir caso seja necessário.

A escolha da solução para fluidoterapia deve visar a correção da desidratação e da hiperglicemia do paciente. A maior preocupação está no seu uso no paciente cetoacidótico, porém, como alguns autores relataram, não há diferença entre o emprego da solução de NaCl 0,9% e a de Ringer com lactato. De qualquer forma, a solução de NaCl 0,9% pode favorecer o desenvolvimento de uma acidose metabólica hiperclorêmica, devendo este ser um fato a ser levado em consideração.

A anestesia do paciente diabético não deve ser temida, desde que haja conhecimento sobre a doença e suas repercussões, entretanto, a literatura sobre esse tema, principalmente com relação à espécie felina, ainda é escassa e novos estudos devem ser realizados para melhor entendimento das particularidades do paciente veterinário diabético e suas respostas fisiológicas sob anestesia.

4. REFERÊNCIAS

- ADAMS, J. G.; FIGUEIREDO, J. P.; GRAVES, T. K. Physiology, pathophysiology and anesthetic management of patients with gastrointestinal and endocrine disease. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. **Lumb & Jones's Veterinary anesthesia and analgesia**. 5.ed. Iowa: John Wiley & Sons, 2015, cap. 31, p. 641-677.
- AL-GHAZLAT, S. A.; LANGSTON, C. E.; GRECO, D. S.; REINE, N. J.; MAY, S. N.; SHOFER, F. S. The prevalence of microalbuminuria and proteinuria in cats with *diabetes* mellitus. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 26, n. 3, p. 154-157, 2011.
- ALZHRANI, S. H.; AJJAN, R. A. Coagulation and fibrinolysis in *diabetes*. **Diabetes and Vascular Disease Research**, v. 7, n.4, p. 260-273, 2010.
- APPLETON, D. J.; RAND, J. S.; SUNVOLD, G. D. 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**, v. 3, n. 4, p. 211-228, 2001.
- ASCHNER, J. L.; POLAND, R. L. Sodium bicarbonate: basically useless therapy. **Pediatrics**, v. 122, n. 4, p. 831-835, 2008.
- BELHOULA, M.; CIEBIERA, J. P.; DE LA CHAPELLE, A.; BOISSEAU, N.; COEURVEILLE, D.; RAUCOULES-AIMÉ, M. Clonidine premedication improves metabolic control in type 2 diabetic patients during ophthalmic surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 90, n. 4, p. 434-439, 2003.
- BODEY, A. R.; SANSOM, J. Epidemiological study of blood pressure in domestic cats. **Journal of Small Animal Practice**, v. 39, n. 12, p. 567-573, 1998.
- BOYSEN, S. R. Fluid and electrolyte therapy in endocrine disorders: *diabetes* mellitus and hypoadrenocorticism. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, n. 3, p. 699-717, 2008.
- BROWN S. Hypertensive crisis. In: SILVERSTEIN D.; HOPPER K. **Small Animal Critical Care Medicine**. St Louis: Saunders Elsevier, 2009; p. 176–179
- BRULL, R.; MCCARTNEY, C. J.; CHAN, V. W.; EL-BEHEIRY, H. Neurological complications after regional anesthesia: contemporary estimates of risk. **Anesthesia and Analgesia**, v. 104, n. 4, p. 965-974, 2007
- CAMU, F. Impaired early insulin response to glycemic stimulus during enflurane anesthesia in dogs. **Acta Anaesthesiologica Belgica**, v. 27, p. 267-271, 1975.

CANDIDO, K. D. Regional Anesthesia And the Patient With Preexisting Neuropathy. **Anesthesiology News**, v. 35, p. 1-8, 2009.

CHIASSEON, J. L.; ARIS-JILWAN, N.; BÉLANGER, R.; BERTRAND, S.; BEAUREGARD, H.; ÉKOÉ, J. M.; FOURNIER, H.; HAVRANKOVA, J. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. **Canadian Medical Association Journal**, v. 168, n. 7, p. 859-866, 2003.

CHRISTOPHER, M. M. Hematologic complications of *diabetes* mellitus. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, v. 25, n. 3, p. 625-637, 1995.

CLARK, L.; LEECE, E. A.; BREARLEY, J. C. *Diabetes* mellitus affects the duration of action of vecuronium in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, n. 5, p. 472-479, 2012.

CRONSHAW, K. I.; PETERSON, M. E. Pretreatment clinical and laboratory evaluation of cats with *diabetes* mellitus: 104 cases (1992-1994). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 209, p. 943-949, 1996.

DAŞ, G.; VERNUNFT, A.; GÖRS, S.; KANITZ, E.; WEITZEL, J. M.; BRÜSSOW, K. P.; METGES, C. C. Effects of general anesthesia with ketamine in combination with the neuroleptic sedatives xylazine or azaperone on plasma metabolites and hormones in pigs. **Journal of Animal Science**, v. 94, n. 8, 3229-3239, 2016.

DAVIS, H.; JENSEN, T.; JOHNSON, A.; KNOWLES, P.; MEYER, R.; RUCINSKY, R.; SHAFFORD, H. 2013 AAHA/AAFP fluid therapy guidelines for dogs and cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 49, n. 3, p. 149-159, 2013.

DAVISON, L. J.; RISTIC, J. M.; HERRTAGE, M. E.; RAMSEY, I. K.; CATCHPOLE, B. Anti-insulin antibodies in dogs with naturally occurring *diabetes* mellitus. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 91, n. 1, 53-60, 2003.

DEFRONZO, R. A.; FERRANNINI, E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. **Diabetes Care**, v. 14, n. 3, p. 173-194, 1991.

DESBOROUGH, J. P.; HALL, G. M.; HART, G. R.; BURRIN, J. M. Midazolam modifies pancreatic and anterior pituitary hormone secretion during upper abdominal surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 67, n. 4, p. 390-396, 1991.

DIBARTOLA, S. P. Metabolic acid-base disorders. In: DIBARTOLA, S. P. **Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice**. 4. ed. Missouri; Saunders, 2012, cap. 10. p. 253-286.

DILTOER, M.; CAMU, F. Glucose homeostasis and insulin secretion during isoflurane anesthesia in humans. **Anesthesiology**, v. 68, n. 6, p. 880-886, 1988.

DUARTE, R.; SIMÕES, D. M. N.; FRANCHINI, M. L.; MARQUEZI, M. L.; ILKESAKI, J. H.; KOGIKA, M. M. Accuracy of Serum β -Hydroxybutyrate measurements for the diagnosis of diabetic ketoacidosis in 116 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 16, n. 14, p. 411-417, 2002.

DUNCAN, A. E.; ABD-ELSAIED, A.; MAHESHWARI, A.; XU, M.; SOLTESZ, E.; KOCH, C. G. Role of intraoperative and postoperative blood glucose concentrations in predicting outcomes after cardiac surgery. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 112, n. 4, p. 860-871, 2010.

DUROCHER, L. L.; HINCHCLIFF, K. W.; DIBARTOLA, S. P.; JOHNSON, S. E. Acid-base and hormonal abnormalities in dogs with naturally occurring *diabetes mellitus*. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 232, p. 1310-1320, 2008.

ELEDRISI, M. S.; ALSHANTI, M. S.; SHAH, M. F.; BROLOSZY, B.; JAHA, N. Overview of the diagnosis and management of diabetic ketoacidosis. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 331, n. 5, p. 243-251, 2006.

ENGLISH, P.; WILLIAMS, G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in *diabetes mellitus*. **Postgraduate Medical Journal**, v. 80, n. 943, p. 253-261, 2004.

ESTRELLA, J. S.; NELSON, R. N.; STURGES, B. K.; VERNAU, K. M.; WILLIAMS, D. C.; LECOUTEUR, R. A.; SHELTON, G. D.; MIZISIN, A. P. Endoneurial microvascular pathology in feline diabetic neuropathy. **Microvascular Research**, v. 75, n. 3, p. 403-410, 2008.

FELDHAHN, J. R.; RAND, J. S.; MARTIN, G. Insulin sensitivity in normal and diabetic cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 1, n. 2, p. 107-115, 1999.

FISCHER, B. L. Endocrine Disease. In: SNYDER, L. B. C.; JOHNSON, R. A. **Canine and Feline Anesthesia and Co-existing Disease**. Iowa: Wiley Blackwell, 2015, cap. 8. p. 151-174.

FOWLER, M. J. Microvascular and macrovascular complications of *diabetes*. **Clinical Diabetes**, v. 26, n. 2, p. 77-82, 2008.

FRACASSI, F.; PIETRA, M.; BOARI, A.; ASTE, G.; GIUNTI, M.; FAMIGLI-BERGAMINI, P. Breed distribution of canine diabetes mellitus in Italy. **Veterinary research communications**, v. 28, p. 339-342, 2004.

GABOW, P. A. Disorders associated with an altered anion gap. **Kidney International**, v. 27, n.2, p. 472-483, 1985.

GALE, E. A. M. Do dogs develop autoimmune diabetes? **Diabetologia**, v. 48, n. 10, p. 1945-1947, 2005.

GAUMANN, D. M.; TASSONYI, E.; RIVEST, R. W.; FATHI, M.; REVERDIN, A. F. (1991). Cardiovascular and endocrine effects of clonidine premedication in neurosurgical patients. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 38, n. 7, p. 837-843, 1991.

GIQUEL, J.; RODRIGUEZ-BLANCO, Y. F.; MATADIAL, C.; CANDIOTTI, K. (2012). *Diabetes mellitus* in anaesthesia. **The British Journal of Diabetes Vascular Disease**, v. 12, n. 2, p. 60-64, 2012.

GLASER, N.; KUPPERMANN, N. (2004). The evaluation and management of children with diabetic ketoacidosis in the emergency department. **Pediatric Emergency Care**, v. 20, n. 7, p. 477-481, 2004.

GOLDFINE, I. D.; ARIEFF, A. I. (1979). Rapid inhibition of basal and glucose-stimulated insulin release by xylazine. **Endocrinology**, v. 105, n. 4, p. 920-922, 1979.

GOMES PÖPPL, Á.; DÍAZ GONZÁLEZ, F. H. (2005). Aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais da *diabetes mellitus* em cães. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 33, n. 1, p. 30-40, 2005.

GUPTILL, L.; GLICKMAN, L.; GLICKMAN, N. Time trends and risk factors for *diabetes mellitus* in dogs: analysis of veterinary medical data base records (1970–1999). **The Veterinary Journal**, v. 165, n. 3, p. 240-247, 2003.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Insulin, glucagon and *diabetes mellitus*. In: GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Textbook of Medical Physiology**. 11. ed. St Louis: Elsevier, 2006, cap. 79, p. 840-976.

HARVEY, R. C., SCHAER, M. Endocrine disease. In: TRANQUILLI W. J., THURMON, J.C., GRIMM, K. A. **Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4. ed. Ames: Blackwell Publishing, 2007, cap. 42. p. 933–936.

HEBL, J. R.; KOPP, S. L.; SCHROEDER, D. R.; HORLOCKER, T. T. Neurologic complications after neuraxial anesthesia or analgesia in patients with preexisting peripheral sensorimotor neuropathy or diabetic polyneuropathy. **Anesthesia and Analgesia**, v. 103, n. 5, p. 1294-1299.

HENQUIN, J. C. Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose. **Diabetes**, v. 49, n. 11, p. 1751-1760, 2000.

HESS, R. S. Diabetic Ketoacidosis. In: SILVERSTEIN, D. C.; HOPPER, K. **Small Animal Critical Care Medicine**. 2 ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2014, cap. 69. p. 343-345.

HESS, R. S.; SAUNDERS, H. M.; WINKLE, T. J. V.; WARD, C. R. Concurrent disorders in dogs with *diabetes mellitus*: 221 cases (1993–1998). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 217, n.8, p. 1166-1173, 2000.

HUANG, P. L. A comprehensive definition for metabolic syndrome. **Disease Models Mechanisms**, v. 2, n. 5-6, 231-237, 2009.

IWASAKA, H.; ITOH, K.; MIYAKAWA, H.; KITANO, T.; TANIGUCHI, K.; HONDA, N. Glucose intolerance during prolonged sevoflurane anaesthesia. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 43, n. 10, p. 1059-1061, 1996.

JOHNSON, C.; NORMAN, E.J. Endocrine disease. In: SEYMOUR, C.; DUKE-NOVAKOVSKI, T.; MENDENHALL, V. **BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia**. 2. ed. Quedgeley: British Small Animal Veterinary Association, 2007, cap. 25. p. 274–284.

KADOI, Y. Anesthetic considerations in diabetic patients. Part I: preoperative considerations of patients with *diabetes mellitus*. **Journal of Anesthesia**, v. 24, n. 5, p. 739-747, 2010a.

KADOI, Y. Anesthetic considerations in diabetic patients. Part II: intraoperative and postoperative management of patients with *diabetes mellitus*. **Journal of Anesthesia**, v. 24, n. 5, 748-756, 2010b.

KADOI, Y.; TAKAHASHI, K. I.; SAITO, S.; GOTO, F. The comparative effects of sevoflurane versus isoflurane on cerebrovascular carbon dioxide reactivity in patients with *diabetes mellitus*. **Anesthesia and Analgesia**, v. 103, n. 1, p. 168-172, 2006.

KASUYA, E.; HODATE, K.; MATSUMOTO, M.; SAKAGUCHI, M.; HASHIZUME, T.; KANEMATSU, S. The Effects of Xylazine on Plasma of Concentrations Growth Hormone, Insulin-like Growth Factor-I, Glucose and Insulin in Calves. **Endocrine Journal**, v. 43, n. 2, p. 145-149, 1996.

KENEFICK, S.; PARKER, N.; SLATER, L.; BOSWOOD, A. Evidence of cardiac autonomic neuropathy in dogs with diabetes mellitus. **The Veterinary Record**, v. 161, n. 3, p. 83-88, 2007.

KERL, M. E. Diabetic ketoacidosis: pathophysiology and clinical and laboratory presentation. **Compendium**, v. 23, n. 3, p. 220-228, 2001.

KITABCHI, A. E.; UMPIERREZ, G. E.; MILES, J. M.; FISHER, J. N. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. **Diabetes Care**, v. 32, n. 7, p. 1335-1343, 2009.

KITABCHI, A. E.; UMPIERREZ, G. E.; MURPHY, M. B.; BARRETT, E. J.; KREISBERG, R. A.; MALONE, J. I.; WALL, B. M. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. **Diabetes Care**, v. 24, p. 131-153, 2001.

KITABCHI, A. E.; UMPIERREZ, G. E.; MURPHY, M. B.; KREISBERG, R. A. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. **Diabetes Care**, v. 29, n. 12, p. 2739-2748. 2006.

KITAMURA, A.; HOSHINO, T.; KON, T.; OGAWA, R. Patients with diabetic neuropathy are at risk of a greater intraoperative reduction in core temperature. Anesthesiology: **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 92, n. 5, p. 1311-1318, 2000.

KITAMURA, T.; OGAWA, M.; KAWAMURA, G.; SATO, K.; YAMADA, Y. The effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism under aerobic conditions in fed rats. **Anesthesia and Analgesia**, v. 109, n. 5, p. 1479-1485, 2009.

KROIN, J. S.; BUVANENDRAN, A.; TUMAN, K. J.; KERNS, J. M. Safety of local anesthetics administered intrathecally in diabetic rats. **Pain and Medicine**, v. 13, n. 6, p. 802-807, 2012.

KRONEN, P. W. M.; MOON-MASSAT, P. F.; LUDDERS, J. W.; GLEED, R. D.; KERN, T. J.; RANDOLPH, J.; ERB, H. N. Comparison of two insulin protocols for diabetic dogs undergoing cataract surgery. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 28, n. 3, p. 146-155, 2001.

LEAL, N.; CALVO, R.; AGRAD, F. Z.; LUKAS, J. C.; SUAREZ, E. Altered dose-to-effect of propofol due to pharmacokinetics in rats with experimental *diabetes mellitus*. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 57, n. 3, p. 317-325.

LEECE, E. A.; CLARK, L. *Diabetes mellitus* does not affect the neuromuscular blocking action of atracurium in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 4, p. 697-702, 2017.

LEVY, J.; GAVIN, J. R.; SOWERS, J. R. *Diabetes mellitus: a disease of abnormal cellular calcium metabolism?* **The American Journal of Medicine**, v. 96, n.3, p. 260-273, 1994.

LYONS, F. M.; BEW, S.; SHEERAN, P.; HALL, G. M. Effects of clonidine on the pituitary hormonal response to pelvic surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 78, n. 2, p. 134-137, 1997.

MACINTIRE, D. K.; DROBATZ, K. J.; HASKINS, S. C.; SAXON, W. D. Endocrine and metabolic emergencies. In: MACINTIRE, D. K.; DROBATZ, K. J.; HASKINS, S. C.; SAXON, W. D. **Manual of Small Animal Emergency and Critical Care Medicine**. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins. 2005, cap. 15. p. 296–333.

MANELL, E.; JENSEN-WAERN, M.; HEDENQVIST, P. Anaesthesia and changes in parameters that reflect glucose metabolism in pigs—a pilot study. **Laboratory Animals**, v. 51, n. 5, p. 509-517, 2017.

MCANULTY, G. R.; ROBERTSHAW, H. J.; HALL, G. M. Anaesthetic management of patients with *diabetes mellitus*. **British Journal of Anaesthesia**, v. 85, n. 1, p. 80-90, 2000.

MCCANN, T. M., SIMPSON, K. E., SHAW, D. J., BUTT, J. A., & GUNN-MOORE, D. A. Feline diabetes mellitus in the UK: the prevalence within an insured cat population and a questionnaire-based putative risk factor analysis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 9, n. 4, p. 289-299, 2007.

MCFARLANE, S. I.; CASTRO, J.; KIRPICHNIKOV, D.; SOWERS, J. R. Hypertension in *diabetes mellitus*. In: KAHN, C.R.; WEIR, G. C.; KING, G.L.; MOSES, A.C.; SMITH, R. J.; JACOBSON, A. M. **Joslin's Diabetes Mellitus**. 14. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, cap. 57, p. 969–974

MORGAN, M. J.; VITE, C. H.; RADHAKRISHNAN, A.; HESS, R. S. Clinical peripheral neuropathy associated with *diabetes mellitus* in 3 dogs. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 49, n. 6, p. 583-586, 2008.

MORGAN, T. J.; VENKATESH, B.; HALL, J. Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid-base change during in vitro hemodilution. **Critical Care Medicine**, v. 30, n. 1, p. 157-160, 2002.

MUÑOZ, K. A.; ROBERTSON, S. A.; WILSON, D. V. Alfaxalone alone or combined with midazolam or ketamine in dogs: intubation dose and select physiologic effects. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 4, p. 766-774, 2017.

NELSON, C. E. Diabetic Ketoacidosis. In: FELDMAN, E. C; NELSON, R. W.; REUSCH, C. E.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C. R. **Canine and Feline Endocrinology**. 4. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2015b, cap. 7. p. 258-315.

NELSON, R. W. Canine diabetes mellitus. In: FELDMAN, E. C; NELSON, R. W.; REUSCH, C. E.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C. R. **Canine and Feline Endocrinology**. 4. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2015a, cap. 6. p. 213-257.

NELSON, R. W.; REUSCH, C. E. Animal models of disease: classification and etiology of *diabetes* in dogs and cats. **Journal of Endocrinology**, v. 222, n. 3, p. 1-9, 2014.

O'BRIEN, M. A. Diabetic emergencies in small animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 40, n. 2, p. 317-333, 2010.

OLIVER, J. A.; CLARK, L.; CORLETTO, F.; GOULD, D. J. A comparison of anesthetic complications between diabetic and nondiabetic dogs undergoing phacoemulsification cataract surgery: a retrospective study. **Veterinary Ophthalmology**, v. 13, n. 4, p. 244-250, 2010.

PARR, S. M.; ROBINSON, B. J.; REES, D.; GALLETLY, D. C. Interaction between betamethasone and vecuronium. **British Journal of Anaesthesia**, v. 67, n. 4, p. 447-451, 1991.

PARSONS, S. E.; DROBATZ, K. J.; LAMB, S. V.; WARD, C. R.; HESS, R. S. Endogenous serum insulin concentration in dogs with diabetic ketoacidosis. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 12, n.3, p. 147-152, 2002.

PLUMMER, C. E.; SPECHT, A.; GELATT, K. N. Ocular manifestations of endocrine disease. **Compendium**, v. 29, n. 12, p. 733-743, 2007.

PÖPPL, A. G; GONZÁLEZ, F. H. D. Aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais da diabetes mellitus em cães. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 33, n. 1, p. 17-32, 2005.

PRAHL, A., GUPTILL, L., GLICKMAN, N. W., TETRICK, M., GLICKMAN, L. T. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in cats presented to veterinary teaching hospitals. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 9, n. 5, p. 351-358, 2007.

RAND, J. S.; MARSHALL, R. D. *Diabetes mellitus* in cats. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 35, n. 1, p. 211-224, 2005.

RESTITUTTI, F.; RAEKALLIO, M.; VAINIONPÄÄ, M.; KUUSELA, E.; VAINIO, O. Plasma glucose, insulin, free fatty acids, lactate and cortisol concentrations in dexmedetomidine-sedated dogs with or without MK-467: a peripheral α -2 adrenoceptor antagonist. **The Veterinary Journal**, v. 193, n. 2, p. 481-485, 2012.

REUSCH, C. E. Feline diabetes mellitus. In: FELDMAN, E. C; NELSON, R. W.; REUSCH, C. E.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C. R. **Canine and Feline Endocrinology**. 4. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2015, cap. 7. p. 258-315.

ROBERTSHAW, H. J.; HALL, G. M. *Diabetes mellitus: anaesthetic management*. **Anaesthesia**, v. 61, n. 12, p. 1187-1190, 2006.

SAHA, J. K.; XIA, J.; GRONDIN, J. M.; ENGLE, S. K.; JAKUBOWSKI, J. A. Acute hyperglycemia induced by ketamine/xylazine anesthesia in rats: mechanisms and implications for preclinical models. **Experimental Biology and Medicine**, v. 230, n. 10, p. 777-784, 2005.

SAHO, S.; KADOTA, Y.; SAMESHIMA, T.; MIYAO, J.; TSURUMARU, T.; YOSHIMURA, N. The effects of sevoflurane anesthesia on insulin secretion and glucose metabolism in pigs. **Anesthesia and Analgesia**, v. 84, n. 6, p. 1359-1365, 1997.

SAITOH, Y.; KANEDA, K.; HATTORI, H.; NAKAJIMA, H.; MURAKAWA, M. Monitoring of neuromuscular block after administration of vecuronium in patients

with *diabetes* mellitus. **British Journal of Anaesthesia**, v. 90, n. 4, p. 480-486, 2003.

SAKO, T., MORI, A., LEE, P., TAKAHASHI, T., IZAWA, T., KARASAWA, S., ... & KIYOSAWA, Y. Diagnostic significance of serum glycated albumin in diabetic dogs. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 20, n. 5, p. 634-638, 2008.

SEARS, K. W.; DROBATZ, K. J.; HESS, R. S. Use of lispro insulin for treatment of diabetic ketoacidosis in dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 22, n. 2, p. 211-218, 2012.

SENNELLO, K. A.; SCHULMAN, R. L.; PROSEK, R.; SIEGEL, A. M. Systolic blood pressure in cats with *diabetes* mellitus. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 223, n. 2, p. 198-201, 2003.

SHARIF, S. I.; ABOUAZRA, H. A. Effect of intravenous ketamine administration on blood glucose levels in conscious rabbits. **American Journal Of Pharmacology and Toxicology**, v. 4, n. 2, p. 38-45, 2009.

STRUBLE, A. L.; FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W.; KASS, P. H. Systemic hypertension and proteinuria in dogs with *diabetes* mellitus. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 213, n. 6, p. 822-825, 1998.

SYMONDS, H. W.; MALLINSON, C. B. The effect of xylazine and xylazine followed by insulin on blood glucose and insulin in the dairy cow. **The Veterinary Record**, v. 102, n. 2, p. 27-29, 1978.

TANAKA, T.; NABATAME, H.; TANIFUJI, Y. Insulin secretion and glucose utilization are impaired under general anesthesia with sevoflurane as well as isoflurane in a concentration-independent manner. **Journal of Anesthesia**, v. 19, n. 4, p. 277-281, 2005.

TAYLOR, D.; DURWARD, A.; TIBBY, S. M.; THORBURN, K.; HOLTON, F.; JOHNSTONE, I. C.; MURDOCH, I. A. The influence of hyperchloreaemia on acid base interpretation in diabetic ketoacidosis. **Intensive Care Medicine**, v. 32, n. 2, p. 295-301, 2006.

UMPIERREZ, G. E.; ISAACS, S. D.; BAZARGAN, N.; YOU, X.; THALER, L. M.; KITABCHI, A. E. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed *diabetes*. **The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism**, v. 87, n.3, p. 978-982, 2002.

VAN ZYL, D. G.; RHEEDER, P.; DELPORT, E. Fluid management in diabetic-acidosis—Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 105, n. 4, p. 337-343, 2011.

VENN, R. M.; BRYANT, A.; HALL, G. M.; GROUNDS, R. M. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. **British Journal of Anaesthesia**, v. 86, n. 5, p. 650-656, 2001.

VORE, S. J.; AYCOCK, E. D.; VELDHUIS, J. D.; BUTLER, P. C. Anesthesia rapidly suppresses insulin pulse mass but enhances the orderliness of insulin secretory

process. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 281, n. 1, p. 93-99, 2001.

WALL III, R. T. Endocrine Disease. In: HINES, R. L.; MARSCHALL, K. E. **Stoelting's Anesthesia and Co-Existing Disease**. 7. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2017, cap. 26. p. 449–476

WEIDMANN, P.; DE COURTEN, M.; BÖHLEN, L. Insulin resistance, hyperinsulinemia and hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 11, p. 27-38, 1993.

WELLMAN, M. L.; DIBARTOLA, S. P.; KOHN, C. W. Applied physiology of body fluids in dogs and cats. In: DIBARTOLA, S. P. **Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice**. 4. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2012. p. 2–25.

WOLFSDORF, J.; GLASER, N.; SPERLING, M. A. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents. **Diabetes Care**, v. 29, n. 5, p. 1150-1159, 2006.

ZUURBIER, C. J.; KEIJZERS, P. J.; KOEMAN, A.; VAN WEZEL, H. B.; HOLLMANN, M. W. Anesthesia's effects on plasma glucose and insulin and cardiac hexokinase at similar hemodynamics and without major surgical stress in fed rats. **Anesthesia and Analgesia**, v. 106, n. 1, p. 135-142, 2008.