



**INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO  
AMAZONAS**

**CAMPUS MANAUS ZONA LESTE  
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**NATÁLIA MANUELA CARDOSO DE OLIVEIRA**

**INFLUÊNCIA DOS HORMÔNIOS ESTEROIDES SEXUAIS FEMININOS NA  
RESISTÊNCIA INSULÍNICA EM CADELAS – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

**MANAUS – AM**

**2019**

**NATÁLIA MANUELA CARDOSO DE OLIVEIRA**

**INFLUÊNCIA DOS HORMÔNIOS ESTEROIDES SEXUAIS FEMININOS NA  
RESISTÊNCIA INSULÍNICA EM CADELAS – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso Superior de Medicina Veterinária, do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas, Campus Manaus Zona Leste, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Matrícula n. 2015003272

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo de Souza Amaral

**MANAUS – AM**

**2019**



### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

O482ie Oliveira, Natália Manuela Cardoso de.  
Influência dos hormônios esteroides sexuais femininos na resistência insulínica em cadelas: revisão bibliográfica. / Natália Manuela Cardoso de Oliveira. – Manaus, 2019.  
32 f. : 30 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) –  
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas –  
Campus Manaus Zona Leste, Curso de Medicina Veterinária, 2019.

Orientador: Prof. Rodrigo de Souza Amaral.

1. Insulina. 2. Diestro. 3. Gestação. 4. Hormônios hiperglicemiantes. 5. Diabetes transitória. I. Amaral, Rodrigo de Souza. II. Título.

CDD –

636.08964

Elaborada por Diego Leonardo de S. Fonseca – CRB 11/828

**NATÁLIA MANUELA CARDOSO DE OLIVEIRA**

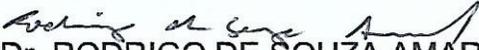
**INFLUÊNCIA DOS HORMÔNIOS ESTEROIDES SEXUAIS FEMININOS NA  
RESISTÊNCIA INSULÍNICA EM CADELAS – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Medicina  
Veterinária do Instituto Federal de  
Educação, Ciência e Tecnologia do  
Amazonas (IFAM), Campus Manaus  
– Zona Leste, como requisito parcial  
para obtenção do Grau de Bacharel  
em Medicina Veterinária.

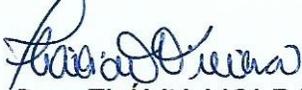
Orientador: Prof. Dr. Rodrigo de  
Souza Amaral

Aprovado em 05 de dezembro de 2019

**BANCA EXAMINADORA**

  
Prof. Dr. RODRIGO DE SOUZA AMARAL

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas (IFAM)

  
Profa. Dra. FLÁVIA VOLPATO VIEIRA

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas (IFAM)

  
Prof. Msc. DANIEL JOSÉ HOFFMANN  
Escola Superior Batista do Amazonas (ESBAM)

MANAUS – AM

2019

**À Deus por cada oportunidade vivida.  
Aos meus pais e irmãs por sonharem e caminharem juntos comigo.**

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar agradeço a Deus por todo caminho traçado e por cada momento em que a sua vontade foi soberana, perfeita e agradável na minha vida.

Aos meus familiares representados pelos meus pais e irmãs por sonharem comigo e me apoiarem em cada projeto.

Aos meus amigos por cada momento de comunhão e desafios que nos fizeram crescer juntos.

Aos meus professores por cada conhecimento repassado e motivação a continuar a caminhada.

Ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas – Campus Zona Leste por ser a minha segunda casa durante 5 anos.

Aos médicos veterinários que fizeram diferença na minha caminhada acadêmica, em especial a Dra. Anna Maria Schnabel e Dra. Luciana Dinóla.

E por fim, a Manuela (canina) por ser o meu primeiro contato com a endocrinologia veterinária e assim, abrir os meus olhos para conhecer e se apaixonar pela área.

## **RESUMO:**

Resistência insulínica é um termo que se refere à ação ineficaz da insulina nos tecidos, sendo desenvolvida por vários fatores, desde doenças infecciosas e nutricionais até a influência hormonal por endocrinopatias, uso de fármacos diabetogênicos e períodos hormonais fisiológicos em cadelas. Esta revisão objetiva descrever a influência dos hormônios esteroides sexuais femininos no desencadeamento da resistência insulínica em cadelas não castradas. Observa-se que o mecanismo de ação da insulina é comprometido pela ação da progesterona e estradiol no organismo somado a outros hormônios hiperglicemiantes que juntamente com fatores genéticos, ambientais e autoimunes, podem desencadear diabetes transitória ou gestacional em cadelas. Conclui-se que a diabetes mellitus em paciente caninas inteiras intensifica a definição da endocrinopatia como um distúrbio multifatorial, onde poucos são os estudos envolvendo diabetes mellitus transitória ou gestacional, mas seu risco é mencionado nas literaturas devido a possibilidade de um quadro permanente em alguns casos e por ser responsável pela veiculação da importância da castração no controle de cadelas diabéticas e na prevenção daquelas em risco.

**Palavras-chaves:** Insulina. Diestro. Gestação. Hormônios hiperglicemiantes. Diabetes transitória.

**ABSTRACT:**

Insulin resistance is a term that refers to the ineffective action of insulin in tissues, being developed by several factors, from infectious and nutritional diseases to the hormonal influence by endocrinopathies, use of diabetogenic drugs and physiological hormonal periods in female dogs. This review aims to describe the influence of female sex steroid hormones on the triggering of insulin resistance in non-castrated female dogs. It is observed that the mechanism of action of insulin is compromised by the action of progesterone and estradiol in the body in addition to other hyperglycemic hormones that together with genetic, environmental and autoimmune factors, can trigger transient or gestational diabetes in female dogs. It is concluded that diabetes mellitus in whole canine patients intensifies the definition of endocrinopathy as a multifactorial disorder, where there are few studies involving transient or gestational diabetes mellitus, but its risk is mentioned in the literature due to the possibility of a permanent picture in some cases. and for being responsible for conveying the importance of castration in the control of diabetic bitches and in the prevention of those at risk.

**Keywords:** Insulin. Diestrus Gestation. Hyperglycemic Hormones. Transient Diabetes.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>8</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>10</b>
2.1 FISIOLOGIA DA INSULINA .....	10
2.1.1 Síntese .....	10
2.1.2 Secreção .....	10
2.1.3 Mecanismo de ação .....	11
2.2 HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (GH).....	12
2.2.1 Secreção, receptores e vias de sinalização do GH.....	12
2.3 HORMÔNIOS ESTEROIDES SEXUAIS FEMININOS .....	14
2.3.1 Esteroidogênese .....	15
2.4 ENDOCRINOLOGIA REPRODUTIVA DAS CADELAS .....	15
2.4.1 Proestro .....	16
2.4.2 Estro.....	17
2.4.3 Diestro.....	17
2.4.4 Anestro .....	18
2.5 DIABETES MELLITUS CANINA.....	19
2.5.1 Fisiopatologia da DM .....	20
2.5.2 Diagnóstico e tratamento de DM em cães .....	20
2.6 RESISTÊNCIA INSULÍNICA .....	21
2.6.1 Influência do diestro e da gestação na resistência insulínica .....	22
2.6.2 Diagnóstico e prevenção da DM transitória ou gestacional em cadelas.....	24
3.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	26
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>28</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) está entre as principais endocrinopatias em cães na rotina clínica do médico veterinário. Caracteriza-se por ser um distúrbio metabólico de proteínas, lipídios e carboidratos que resulta na ausência relativa ou absoluta de insulina. De acordo com a necessidade de insulina para o controle glicêmico do organismo, esse distúrbio classifica-se em diabetes insulínica (DM tipo 1), com maior casuística em cães, e em diabetes não insulínica (DM tipo 2), referida como a presente em felinos com resistência insulínica advinda da obesidade.

Essa endocrinopatia caracteriza-se na sua fisiopatologia com sinais clínicos referentes a poliúria, polidipsia compensatória, perda de peso e polifagia, surgindo assim, o famoso 4P's da diabetes. Teoricamente, a DM é uma doença de pouca dificuldade diagnóstica e tratamento à base de insulino-terapia e com manejo tutor-paciente adequado realizando mudança de hábitos alimentares e inserção de exercícios físicos na rotina, buscando assim, diminuição dos níveis glicêmicos e maior atividade insulínica. Na casuística, a DM acomete mais fêmeas inteiras consistindo com a teoria que essa dominância de sexo se relaciona com a influência do período do diestro e da gestação, como grandes pontencializadores hormonais para o desenvolvimento de DM transitória ou gestacional. Fisiologicamente, a insulina, hormônio peptídico sintetizado nas células  $\beta$  pancreáticas das ilhotas de Langerhans no pâncreas, sofre resistência insulínica desencadeada pela ação primordial dos hormônios esteroides femininos, principalmente da progesterona.

Resistência insulínica denomina-se como a não ação efetiva da insulina nos tecidos, ou seja, ela é secretada, mas sofre dificuldades responsivas em seus receptores IR com atividade tirosina quinase ou na sua sinalização para translocação do GLUT 4 no recebimento de glicose pelos tecidos sensíveis a insulina. Essa resistência pode ser ativada por diversos fatores que podem desencadear um quadro hiperglicêmico, como doenças inflamatórias, infecciosas, neoplásicas e hormonais. Além desses fatores, o diestro e a gestação encontram-se também presentes no desenvolvimento de quadro hiperglicêmico, tendo a ação da progesterona, estradiol e hormônio do crescimento (GH) no diestro, com demais hormônios secretados pela placenta

na gestação que ocasionarão alterações na resposta da insulina frente ao seu receptor e assim, frente a um quadro de hiperglicemia.

Este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre resistência insulínica em cadelas, enfatizando a influência dos hormônios esteroides sexuais femininos no desenvolvimento dessa alteração na fase de diestro do ciclo estral, bem como na gestação por serem períodos de perfil hormonal praticamente idênticos e responsáveis pela presença de hormônios hiperglicemiantes.

## **2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 FISIOLOGIA DA INSULINA**

#### **2.1.1 Síntese**

A insulina é um hormônio peptídico sintetizado nas células  $\beta$  pancreáticas das ilhotas de Langerhans no pâncreas. Inicialmente encontra-se sob a forma de pré-pro insulina, um polipeptídico de 110 aminoácidos, sintetizado nos ribossomos e direcionado para as cisternas do retículo endoplasmático rugoso, onde ocorre a remoção da parte líder da sequência (SILVA, 2009). O restante da molécula é dobrada e tem-se a formação de pontes dissulfeto originando a pró-insulina, peptídico de 77 a 86 aminoácidos, constituída pelas cadeias A e B ligadas por um peptídio-C (CHAVES et al., 2011). A molécula é direcionada ao complexo de Golgi onde sofre proteólise e empacotamento em grânulos secretores, nos quais ocorre a conversão da pró-insulina em insulina biologicamente ativa (51 aminoácidos) separada do peptídio-C (POPPL, 2012). Esses grânulos, quando estimulados, fundem-se à membrana plasmática e descarregam seu conteúdo por exocitose.

#### **2.1.2 Secreção**

A insulina é liberada ao meio extracelular quando responde a diversos estímulos recebidos, principalmente com o aumento da concentração plasmática de glicose (PAIVA, 2014). Com a entrada de glicose no organismo, a mesma através da circulação sanguínea segue para o pâncreas, em específico para as ilhotas de Langerhans. Através do transportador do tipo GLUT-2, com atividade não modulada pela insulina, a glicose entra nas células  $\beta$  pancreáticas das ilhotas de Langerhans, nas quais tem-se a presença enzimática da glicoquinase na realização da oxidação da glicose em glicose-6-fosfato (HABER et al., 2001). Esse processo gera a oxidação do piruvato com conseqüente produção de ATP que inibe os canais de  $K^+$  sensíveis a ATP, despolarizando a membrana das células  $\beta$ . Em seguida tem-se a abertura de canais de  $Ca^{++}$  sensíveis a voltagem com conseqüente aumento de  $Ca^{++}$  no meio intracelular, responsável pela ativação do processo de exocitose dos grânulos secretores de insulina (COELHO, 2010). A insulina quando liberada na corrente sanguínea apresenta meia vida plasmática de 6 minutos, com depuração da circulação entre 10 a 15

minutos (POPPL, 2012). As moléculas de insulina não ligadas aos seus receptores nos órgãos alvo são destruídas pela enzima insulinase principalmente no fígado, rins e músculos. Já em relação a insulina que se liga com o seu receptor, a mesma é internalizada junto com a enzima insulinase e destruída nos endossomos.

A secreção de insulina pode ser mediada por aminoácidos, ácidos graxos, corpos cetônicos, glicocorticoides, hormônios gastrointestinais, além de poder ser inibida através do jejum, exercício, somatostatina, galanina, pancreastina, leptina, IL-1, atividade alfa-adrenérgica, PGE<sub>2</sub> e diazóxido (BERNE et al., 2004).

### **2.1.3 Mecanismo de ação**

A ação da insulina na célula inicia-se com a ligação da molécula ao receptor da membrana plasmática. O receptor de insulina (IR) é uma molécula heterotetramétrica composta de duas subunidades alfa extracelulares ligadas por pontes de dissulfeto a duas subunidades beta transmembranas, que possui atividade tirosina-quinase (CHAVES et al., 2011). As subunidades funcionam como enzimas alostéricas no qual a ligação da insulina na subunidade alfa inibe o bloqueio da mesma na subunidade beta, gerando uma autofosforilação e maior atividade tirosina-quinase (PROTZEK, 2009). Com a ativação do receptor, desencadeia-se a fosforilação dos resíduos de tirosinas nos substratos intracelulares, incluindo a família dos substratos do receptor de insulina (IRS1-4), além de outros como Gab-1, p60dok, Cbl, APS, isoformas de Shc e JAK2 (FELIX, 2012; POPPL, 2012). A fosforilação das tirosinas desses substratos age como locais de ligação com proteínas com domínio homólogo a Src (SH) 2 como o fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), que a sua associação com o IRS é responsável pela translocação do GLUT-4 para a membrana celular e assim, recebimento de glicose pelos tecidos (POPPL, 2012). A ação da PI3K tem auxílio da proteína quinase B, também chamada de AKT que atua em conjunto para a melhora da sensibilidade insulínica e translocação do GLUT-4 (transportador de glicose do tipo 4) (FREITAS et al., 2014).

Contudo, além dessa via de sinalização denominada IRS/PI3K/AKT, tem-se também uma segunda via que ocorre paralelamente e atenua a sinalização da insulina, sendo denominada CAP/Cbl/TC10, na qual tem-se a fosforilação do

proto-oncogene Cbl (BERTI, 2010). Na grande maioria dos tecidos sensíveis a insulina, o Cbl é associado a proteína adaptadora CAP formando um complexo que migra para a membrana plasmática e ativa a proteína TC10 com consequente ativação do efector TCGAP que gera um segundo sinal para a translocação do GLUT-4 (BERTI, 2010).

## 2.2 HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (GH)

O GH, também denominado somatotropina, é uma proteína de 191 aminoácidos, com duas a quatro pontes de dissulfeto, secretado pelas células somatotróficas da adeno-hipófise, sendo sua liberação controlada por hormônios hipotalâmicos, como hormônio liberador de GH (GHRH), de efeito estimulatório e somatostatina, com efeito inibitório (ENGELKING, 2010). Esse hormônio atua no organismo promovendo uma atuação metabólica bipolar, ou seja, apresentando efeitos catabólicos (rápidos) e anabólicos (lento). Fisiologicamente é o hormônio endócrino responsável pelo crescimento corporal e fornecimento de energia durante o jejum prolongado, desencadeando metabolismo proteico, lipídico e dos carboidratos (PROCKT, 2012). Neste último gera a diminuição da captação de glicose pelo tecido, o caracterizando como um hormônio diabetogênico e causador de resistência insulínica (MOONEY; PETERSON, 2015). A ausência deste hormônio desencadeia alterações endócrinas, sendo a sua deficiência causadora do nanismo hipofisário e sua secreção excessiva resultando em acromegalia (JERICÓ et al., 2014).

### 2.2.1 Secreção, receptores e vias de sinalização do GH

O GH, no geral, tem seu principal meio de secreção controlado pelos hormônios hipotalâmicos agindo na estimulação ou inibição da sua liberação pela adeno-hipófise. Caracteriza-se por ser de uma secreção pulsátil com ocorrência de picos de produção a cada 4 a 6 horas e com metade da secreção ocorrendo durante o sono profundo e o restante durante o dia e a noite, dependendo do comportamento animal (JERICÓ et al., 2014). Sua síntese pode também ser desencadeada pelo hormônio grelina de origem gástrica que age secretando o GH nos períodos de jejum alimentar, principalmente em filhotes (MAGALHÃES et al., 2012). Especialmente em cadelas, ao GH pode ser sintetizado pelas glândulas mamárias através dos ductos mamários

hiperplasiados por influência da P4 na fase do diestro ou por influência de próstágenos sintéticos, como os anticoncepcionais (MOONEY; PETERSON, 2009). A produção mamária de GH acontece em fêmeas caninas para estabelecer o desenvolvimento do sistema digestório do neonato, como também o desenvolvimento mamário e conseqüentemente preparação para a lactação.

A secreção e inibição do GH é desencadeado por vários fatores. Os responsáveis por influenciar o GHRH (hormônio liberador de hormônio do crescimento) e assim a síntese de GH são os hormônios progesterona (cães), glucagon, tiroxina, bem como estresse, exercício, lactação, ritmo do sono, além de drogas, certos aminoácidos (arginina) e o hormônio liberador de hormônio adrenocorticotrófico (PROCKT, 2012). Glicose, cortisol, somatostatina,  $\beta$ -adrenérgicos hipotalâmicos e o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) são os fatores associados a inibição do hormônio (PROCKT, 2012).

Quimicamente o GH é um hormônio proteico, ou seja, é transportado através de receptores chamados de GHRs específicos. Sua ligação a esses receptores resultará na realização das ações diretas com efeito metabólico ou indireta com ações anabolizantes. As respostas metabólicas devem-se a interação direta do GH com as células alvo e resultam em aumento de efeitos catabolizantes promovendo o aumento da lipólise e transporte restrito de glicose para as células por resistência insulínica (VALENTE et al., 2011). Já sua função anabolizante baseia-se na sua ligação aos GHRs hepáticos produzindo os IGFs com estrutura química 50% idêntica à molécula de insulina (LAPORTE, 2012). Os IGFs, mais mencionados são o IGF-I e IGF-II, que podem ser produzidos também em tecidos como músculo, ossos, cartilagens, rins e pele (MEDEIROS; SOUZA, 2008; VALENTE et al., 2011).

Por ser uma glicoproteína, o mecanismo de ação do GH baseia-se na associação com um receptor na superfície da membrana de uma célula, que possui um meio extracelular no qual o hormônio liga-se e um meio intracelular que sofrerá reações de fosforilação nos resíduos de tirosina mediadas por enzimas quinases (Janus quinase-2 ou JAK-2) (BARBOSA et al., 2017). Com a fosforilação, tem-se o engajamento de proteínas de sinalização intracelular, como a STAT (signal transduction and activation of transcription), MAP (mitogen-

activated protein) e IRS que ativam a transcrição gênica no núcleo da célula, gerando os efeitos biológicos do GH (MAGALHÃES et al, 2012).

### 2.3 HORMÔNIOS ESTEROIDES SEXUAIS FEMININOS

Os esteroides reprodutivos atuam em todo o ciclo estral da cadela, desempenhando diversas influências desde o desencadeamento da receptividade sexual até a manutenção da gestação ou controle dos hormônios gonadotróficos, direcionando assim, na resposta do organismo frente as suas ações (KLEIN, 2014). Por serem esteroides e assim moléculas não hidrossolúveis, precisam estar ligados a uma variedade de proteínas carreadoras (moléculas hidrossolúveis) que atuarão no seu transporte e também no aumento de sua meia-vida no plasma (LOPES, 2017).

A progesterona (P4) é um hormônio esteroide sintetizado nos ovários, mais precisamente no corpo lúteo, por influência dos hormônios gonadotróficos em especial o Hormônio Luteinizante (LH). Proveniente da pregnenolona, a P4 atua no eixo hipotalâmico-hipofisário regulando a secreção de gonadotrofina e consequentemente, o crescimento folicular, a ovulação e a luteinização, além de atuar nas glândulas mamárias influenciando seu desenvolvimento e ser o hormônio que assegura manutenção da gestação (COUTINHO, 2014). A ação da progesterona nos ovários é mediada via eixo hipotalâmico-hipofisário ou indiretamente pela interação específica com seus receptores intracelulares no ovário, os PR (VERDE et al., 2011).

Os estrógenos são representados pela estrona e o estradiol, sendo o último dez vezes mais potente e o mais ativo produzido nos ovários (OLIVEIRA et al., 2014). O estradiol é produzido nas células dos folículos ovarianos pela influência do hormônio folículo estimulante (FSH) nas células granulosas (FELDMAN; NELSON, 2004). Este hormônio, biologicamente mais ativo, apresenta várias funções como a geração de contratilidade uterina, aparecimento de mudanças típicas do estro no trato genital e no comportamento permitindo a receptividade sexual, além da estimulação do desenvolvimento da glândula mamária e também o controle da liberação dos hormônios FSH e LH no decorrer das fases estrais (OLIVEIRA et al., 2014). A sua ação é mediada em

tecidos específicos através de dois tipos de receptores denominados ER $\alpha$  e ER $\beta$  (JUSTINO, 2018).

### 2.3.1 Esteroidogênese

Os hormônios esteroides tem como característica serem lipofílicos e estarem intimamente correlacionados no ponto de vista bioquímico (MACHADO, 2010). Dentre os representantes, tem-se os hormônios adrenocorticais (glicocorticoides, mineralocorticoides) e os hormônios sexuais (estrógenos, progesterona, andrógenos), sendo todos derivados do colesterol matéria-prima a partir da qual origina-se todos os hormônios esteroides (KLEIN, 2014). Especificamente sobre os hormônios sexuais femininos, tem-se a P4 secretada pelas células luteínicas do corpo lúteo e o estradiol produzido pelas células do folículo ovariano (REOLON, 2018). Esses hormônios, bem como a testosterona, podem ser produzidos nas gônadas femininas e também sintetizados também na placenta e no córtex da adrenal (PATRIARCA, 2012).

A biossíntese desses hormônios inicia-se com a ação da enzima StAR (proteína reguladora aguda da esteroidogênese) transportando o colesterol para dentro da mitocôndria, onde sofrerá clivagem pela enzima desmolase, formando a pregnenolona (JUSTINO, 2018). Com a presença da pregnenolona, a mesma é convertida em progesterona por meio da enzima 3 $\beta$ -hidroxidesidrogenase (SOUZA, 2015). A P4 poderá ser utilizada pelo organismo desempenhando suas funções ou sofrendo reações enzimáticas originando a androstenediona que, por conseguinte através da enzima 17 $\beta$ -redutase produz a testosterona, que ao penetrar nas células da granulosa converte-se em estradiol pela enzima aromatase ou a androstenediona pode sofrer aromatização e ser convertida a estrona, e esta pela enzima 17 $\beta$ -redutase convertida em estradiol (VERDE et al., 2011). A biossíntese dos esteroides sexuais inicia-se pela pregnenolona produzindo P4 convertida a andrógenos que por final, originam os estrógenos (SAGAE, 2010).

## 2.4 ENDOCRINOLOGIA REPRODUTIVA DAS CADELAS

A cadela é uma espécie reprodutiva considerada monoéstrica não estacional, ou seja, ovulam de uma a duas vezes por ano apresentando o primeiro ciclo por volta dos seis meses de idade, variando de acordo com a raça

e o porte do animal (SOUZA, 2015). O ciclo estral das cadelas com base no comportamento animal é compreendido em três fases: proestro, estro e diestro, sendo caracterizado em fase proliferativa e fase luteínica (CONCANNON, 2012). Com base na quiescência ovariana, tem-se a fase do anestro caracterizado pelo intervalo entre os ciclos ovarianos (CARDOSO, 2017). O intervalo de um estro a outro estro dura de seis a sete meses em média.

O ciclo estral caracteriza-se por apresentar proestro/estro com duração de duas a três semanas, tendo ovulação espontânea, seguida de fase luteínica com duração de aproximadamente 65 dias em quadro gestacional ou um pouco mais quando não gestante (SILVA, 2016). O anestro caracteriza-se como uma fase de quiescência reprodutiva com níveis hormonais semelhantes aos valores basais com duração média de 80 - 240 dias (CONCANNON, 2011).

#### **2.4.1 Proestro**

O proestro é definido como a fase de início do ciclo reprodutivo, com duração de 6 a 11 dias (média de 9 dias) caracterizando-se por edemaciação e descarga vulvar gerados pela ruptura de capilares subepiteliais vaginais (OLIVEIRA et al., 2003; ZOPPEI et al., 2019). A fêmea, no proestro, tem também como característica a liberação de feromônios que atraem os machos, mas não permite a cópula quando na presença dos mesmos. (FELDMAN; NELSON, 2004).

Neste período, a cadela encontra-se na fase proliferativa, onde o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal tem a influência do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), que agirá sobre a hipófise com a liberação do hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) atuantes no desenvolvimento folicular dos ovários (SOUZA, 2015). Esse desenvolvimento resulta em maior secreção de estradiol inicialmente de 5 a 15 pg/mL para atingir pico de 50-70 pg/mL entre 24 a 48 horas antes do início do estro (OLIVEIRA; MARQUES, 2006; NELSON; COUTO, 2015). O proestro teoricamente termina com a aceitação da monta pela fêmea e endocrinologicamente com o pico pré-ovulatório de LH promovido pelo aumento da concentração de estradiol. O pico pré-ovulatório de LH tem duração de 24 a 72 horas, ocasionando a diminuição

dos níveis de estradiol e assim elevação discreta de progesterona, que iniciará o período de estro do ciclo.

Na citologia, essa fase é caracterizada por apresentar células predominantemente parabasais e intermediárias, neutrófilos, hemácias e bactérias, tendo no término da fase o surgimento de células intermediárias e superficiais, com ausência de neutrófilos e presença variável de hemácias (NOGUEIRA et al., 2019).

#### **2.4.2 Estro**

O estro apresenta duração de 4 a 24 dias (média de 9 dias) e é caracterizado pela receptividade da fêmea pelo macho, devido ao declínio do estradiol no processo final de maturação folicular e aumento da P4 (SOUZA, 2015). Nesta fase tem-se o início da luteinização das células da granulosa do folículo ovariano sob ação do LH, que como consequência, são induzidas por esse processo a iniciarem a síntese de P4 com produção inicial de 1 a 3 ng/mL durante o pico pré-ovulatório de LH, aumentando sua produção em 10 a 25 ng/dL por volta do dia 10 (SILVA, 2017). Em cadelas, diferente das outras espécies, a formação do CL antecede em até 48 horas a ovulação (ROCHA, 2011). Neste período, o ovário sofre modificações devido a ação hormonal, tendo-se o rompimento dos folículos (ovulação) em média 48 a 72 horas após o pico de LH e início do desenvolvimento do corpo lúteo (CL), encaminhando-se para a fase de diestro do ciclo (ROCHA, 2011).

Os sinais característicos do estro são a presença de vulva flácida e corrimento vaginal transparente e incolor ou amarelado além da presença de células superficiais queratinizadas, ausência de neutrófilos e presença de bactérias e possível presença de eritrócitos na citologia vaginal (NOGUEIRA et al., 2019).

#### **2.4.3 Diestro**

O diestro é marcado pelo fim do período do cio e assim, não receptividade da fêmea pelo macho, bem como diminuição da descarga e edema vulvar (CARDOSO, 2017). Este período é definido como a fase lúteínica do ciclo estral

com predominância da P4 secretada pelo CL, a única fonte desse hormônio durante o diestro nas cadelas não prenhas e na gestação (ENGELKING, 2010).

O diestro está presente tanto em cadelas não prenhas com duração de 60 a 100 dias, quanto em cadelas gestantes auxiliando na quiescência uterina e assim na manutenção da gestação, com duração em média de 65 dias (ROCHA, 2011). A fase pode ser finalizada baseando-se de acordo com os estados citados acima, onde em cadelas gestantes é encerrada pela ação de prostaglandinas no CL no início do parto e em cadelas não prenhas por mecanismos regulatórios autócrinos ou parácrinos não reconhecidos (OLIVEIRA et al., 2003; OLIVEIRA; MARQUES, 2006; SILVA, 2017).

A manutenção do corpo lúteo durante o diestro não é tão bem compreendida, mas estudos elucidam que a queda das concentrações de P4 são controladas pela produção, na hipófise anterior, da prolactina atuando como fator luteotrófico, onde em cadelas prenhas, essa síntese é maior e opera como chave da lactogênese (CARDOSO, 2017). Em fêmeas não gestantes a prolactina pode desenvolver um quadro de pseudociese caracterizada por sinais clínicos como comportamento materno, ganho de peso, hiperplasia mamária e lactação, devido a ação da prolactina após queda de P4 (SILVA, 2017).

Na citologia, o diestro apresenta diminuição de células epiteliais superficiais e reaparecimento de células parabasais e intermediárias, além de neutrófilos e debris celulares, não se encontrando diferença citológica significativa entre fêmeas gestantes e não gestantes (VIEIRA et al., 2012).

#### **2.4.4 Anestro**

Denominado como a fase de quiescência do ciclo estral, a cadela apresenta eventos de pouca importância comportamental e clínica com consequente repouso do aparelho genital até a próxima fase folicular (ZOPPEI et al., 2019). O anestro inicia-se após a queda de P4 para abaixo de 1-2 ng/ml, com duração de aproximadamente 125 dias para involução uterina com concentrações hormonais em valores basais (OLIVEIRA; MARQUES, 2006). Na citologia vaginal encontram-se grandes quantidades de células parabasais e intermediárias, com presença reduzida de bactérias e neutrófilos (NOGUEIRA,

et al., 2019). No final desse estágio, tem-se o aumento da secreção pulsátil de GnRH com liberação de FSH e LH para início da foliculogênese.

## 2.5 DIABETES MELLITUS CANINA

Dentre os distúrbios metabólicos e hormonais, a Diabetes mellitus (DM) é considerada a principal doença do pâncreas endócrino nos cães (LINARES et al., 2017). Definida como um distúrbio do metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas decorrente da deficiência relativa ou absoluta de insulina, a DM surge com um quadro hiperliglicêmico como resultado de defeitos na secreção da insulina, na ação da insulina ou em ambos (CRIVELLENTI; CRIVELLENTI, 2015). A etiologia desta endocrinopatia é multifatorial podendo ser resultante de fatores genéticos, inflamatórios, nutricionais, hormonais, imunológicos, bem como pelo uso de fármacos antagônicos à insulina (MENEZES, 2018).

A classificação considerada para DM por muitos autores leva em questão a necessidade de terapia com insulina para estabelecer o controle glicêmico, sendo assim, obtido paciente classificado com diabetes mellitus insulino dependente (DMID), no qual tem-se a pouca ou nenhuma produção de insulina pelo pâncreas, como também paciente classificado em diabetes mellitus não insulino dependente (DMNID), caracterizada pela resistência das células à ação da insulina (NELSON; COUTO, 2015). Contudo, autores como Mooney e Peterson (2015) já desconsideram esse método de classificação para cães diabéticos, uma vez que todos tornam-se dependentes de insulina, com poucas exceções. Logo, a classificação mais útil na atualidade é com base na definição da DM em função da doença primária, como por pancreatite, autoimunidade, congênita ou por antagonismo hormonal (ZUELOW, 2018). Assim, outro tipo de diabetes também comentado pela literatura é a DM transitória mais frequente em felinos, mas que em cães associa-se ao diestro ou à gestação (diabetes gestacional) devido ao efeito antagônico da progesterona sobre a insulina (FELDMAN et al., 2015).

Em cães, a DM caracteriza-se como uma endocrinopatia que acomete pacientes de meia-idade a idosos em torno de 4 a 14 anos, sendo mais frequente em fêmeas como resultado do antagonismo da insulina durante a fase do diestro (MOONEY, PETERSON, 2015). As raças mais acometidas são: Poodle toy e

miniatura, Australian Terrier, Schnauzer, Labrador, Pinscher, Daschund, Cocker, Fox Terrier, Keeshound e Samoieda (BASILE, 2019).

### **2.5.1 Fisiopatologia da DM**

A DM caracteriza-se pela deficiência relativa ou absoluta de insulina que ocasiona redução da utilização tecidual de glicose, aminoácidos e ácidos graxos, influenciando o fígado na ativação dos processos de glicogenólise e gliconeogênese, ocasionado assim, o aumento de glicose na circulação e desencadeando um quadro hiperglicêmico (SANTORO, 2009). A glicose em excesso na circulação não será totalmente filtrada nos glomérulos renais, resultando na presença de glicosúria. Em cães o limiar para reabsorção de glicose pelos túbulos renais começa a ser ultrapassado com valores de glicemia acima de 180 a 220 mg/dL (JERICÓ et al., 2014). A não reabsorção eficaz da glicose com consequente glicosúria impede a água de ser reabsorvida ao longo do néfron gerando assim poliúria, que será compensada pelo organismo com ativação do centro de sede, levando assim, a uma polidipsia compensatória na tentativa de prevenir a desidratação (SANTOS, 2012).

Além disso, o animal frente a um quadro hiperglicêmico com reduzida utilização da glicose pelos tecidos, mobilizará as gorduras do depósito corporal para o fornecimento de energia para a função celular. Assim, ocorrerá a ativação de vias catabólicas como lipólise e proteólise que servirão como fonte para a gliconeogênese, causando, juntamente com a perda calórica gerada pela glicosúria, a perda de peso do paciente (FELDMAN et al., 2015). Adicionalmente, na DM encontra-se entre os principais sinais a polifagia, desencadeada pela baixa ou ausência de insulina no organismo que fisiologicamente atua no centro de saciedade do eixo hipotálamo-hipófise (BELTRAME, 2011). A hipoinsulinemia ativará o centro de fome deixando-o ativo e assim, evocando constantemente o comportamento de procura por alimento. Assim, a DM caracteriza-se por ser um distúrbio com fisiopatologia dos 4 P's: poliúria, polidipsia, perda de peso e polifagia (JERICÓ et al., 2014).

### **2.5.2 Diagnóstico e Tratamento de DM em cães**

O diagnóstico da doença é realizado através do conhecimento dos sinais clínicos apresentados pelo paciente, observando-se a presença dos 4 P's como

também a verificação de hiperglicemia persistente em jejum e glicosúria. Contudo, pacientes diabéticos podem apresentar uma variedade de sinais clínicos, sendo necessário a atenciosa avaliação clínica do quadro para evitar-se a confusão com demais doenças (CARREIRA, 2016). Logo, deve-se avaliar a presença concomitante de outras comorbidades geradoras de resistência insulínica, como cistite, pancreatite, hiperadrenocorticismismo e insuficiência pancreática exócrina, no qual indica-se investigação por meio de ultrassonografia, hemograma, perfil bioquímico sérico e urinálise (MATHEUS, 2017).

O tratamento da DM baseia-se na diminuição dos sinais clínicos e assim, no comprometimento do paciente com as complicações oriundas de uma diabetes descompensada (MENEZES, 2018). O tratamento requer a administração diária de insulina, bem como o correto manejo do animal pelo proprietário, ou seja, fornecimento de dieta terapêutica com alto teor de fibras solúveis e insolúveis, bem como realização de exercícios como um importante auxiliar no controle glicêmico, visto que a atividade física regular desencadeia maior afinidade de ligação da insulina ao seu receptor, bem como melhora a sinalização da insulina intracelular (ALMEIDA, 2012).

A insulino terapia de eleição é a insulina de ação intermediária, NPH (Insulina Humulin Neutra) que deve ser administrada em consonância com o fornecimento de alimentação do animal, buscando favorecer o efeito da insulina e minimizar a hiperglicemia pós-prandial (MAIOCHI et al., 2015).

## 2.6 RESISTÊNCIA INSULÍNICA

Define-se como resistência insulínica a ação ineficaz da mesma nos tecidos, ou seja, uma situação na qual a insulina circulante não tem sua atividade plena. Dessa forma, a insulina frente a um quadro hiperglicêmico é secretada com o estímulo gerado pela glicose, mas a sua ação nos tecidos é pouco responsiva, devido a deficiência nos mecanismos relacionados ao receptor de insulina ou aos eventos intracelulares pós-ativação do receptor, gerando uma incapacidade na utilização da glicose pelos tecidos (POPPL et al., 2018).

Condições que causam a resistência insulínica são normalmente, mas não exclusivamente, associadas com o maior aumento da exigência da insulina

para o controle glicêmico, podendo-se destacar entre elas as doenças inflamatórias, infecciosas, neoplásicas e hormonais (FELDMAN et al., 2015). Assim, obesidade, hiperadrenocorticismo, infecções do trato urinário, pancreatite, hiperlipidemia, doença periodontal e administração de drogas diabetogênicas como glicocorticoides e prostágenos sintéticos, são associados a resistência insulínica (SILVA; 2012; MOONEY; PETERSON, 2015).

### **2.6.1 Influência do diestro e da gestação na resistência insulínica**

De acordo com Poppl et al. (2018), no Brasil a maioria dos pacientes diabéticos nas rotinas clínicas é composta de fêmeas não castradas apresentadas para diagnóstico inicial durante o diestro. Essa casuística que aponta as fêmeas como o sexo de maior predisposição dessa endocrinopatia tal como referido por Ramos (2011) e Santos (2012), remete-se a influência hormonal gerada no diestro e conseqüentemente na gestação para o surgimento de um quadro de DM transitória ou permanente. O diestro e a gestação apresentam praticamente o mesmo tempo de duração, tendo endocrinologicamente, perfil hormonal praticamente idêntico (POPPL, 2008).

Dentre as fases do ciclo estral das cadelas, o estro e o diestro apresentam-se como os períodos de maior produção de P4, tendo o aumento de sua secreção e elevação de sua concentração, respectivamente. A resistência insulínica influenciada por esses períodos é desencadeada de forma direta pela P4 atuando como hormônio hiperglicemiante e assim diminuindo o transporte de glicose para os tecidos, e na forma indireta com esse hormônio induzindo a hipersecreção de GH pelas glândulas mamárias (SILVA, 2012). Fisiologicamente, a ação indireta da P4 na resistência insulínica é desencadeada pela secreção do GH gerando resistência insulínica em músculos e tecido adiposo. Por sua ação anabolizante, o GH sintetiza no fígado o IGF que por apresentar semelhanças com a molécula de insulina, tem alta afinidade com o receptor da mesma, sendo que em altas concentrações, o IGF ocupa os receptores de insulina reciprocamente, diminuindo o número de ligação da insulina aos seus receptores e assim, diminuindo sua ação na captação de glicose pelos tecidos (POPPL, 2008; POPPL, 2012).

Essa ausência de sensibilidade insulínica foi demonstrada por Poppl (2009) em trabalho envolvendo fêmeas em estro e diestro, nas quais a alta concentração de progesterona em tecidos musculares, resultou em menor atividade de tirosina quinase de membranas musculares e assim, baixa sinalização da insulina, bem como, menor afinidade insulina-receptor no tecido.

Em relação ao estradiol estudos envolvendo ratos identificaram que os efeitos estrogênicos são dependentes do tipo de receptor estrogênico ativado, onde a ativação do ER- $\alpha$  ativa a expressão do GLUT-4, enquanto o ER- $\beta$  suprime essa expressão, sendo este último o de maior expressão na fase estrogênica do ciclo estral (BARROS et al., 2006; POPPL, 2010). Logo, sem a ativação do GLUT-4, que tem por função a captação da glicose pelos tecidos, tem-se o aumento da glicemia na circulação.

Apesar da semelhança hormonal do diestro com a gestação, esta última apresenta a influência de mais hormônios diabetogênicos, entre eles: cortisol, prolactina, citocinas placentárias e lactogênio placentário (NETA et al., 2018). Além da influência do estrogênio, GH e concomitantemente, da progesterona, o hormônio da manutenção da gestação. Todos os hormônios relatados geradores de resistência insulínica, atuam na gestação como uma adaptação fisiológica da gravidez, pois esse período caracteriza-se por alterações metabólicas necessárias que permitam adequada distribuição de nutrientes e energia entre mãe e feto (SERAPHIM, 2015).

Assim, a presença desses hormônios age na gestação afetando a regulação da glicose de quatro formas: 1 – promovendo resistência insulínica; 2 – suprimindo o transporte intracelular de glicose; 3 – reduzindo a utilização da glicose; 4 – causando deficiência intracelular relativa de energia e como consequência, aumento da síntese e concentração da glicose. Através dessas alterações, tem-se a diabetes gestacional caracterizada com o aumento do principal hormônio antagonista a insulina, progesterona, para níveis superiores de 45ng/mL (FIGUEIREDO et al., 2016).

Na gestação, a resistência insulínica é em geral desencadeada para o bem do feto, onde a ausência da ação eficaz da insulina, gera a ativação de vias catabólicas para o fornecimento de energia. Logo, o cortisol e GH atuam

causando gliconeogênese hepática e síntese de proteínas com mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo para produção de energia, estimulando o aumento da taxa de glicose sanguínea (OLIVEIRA et al., 2014). Além disso, o lactogênio placentário, progesterona, prolactina, citocinas placentárias e estradiol atuarão ocasionando a diminuição da atuação da insulina em seus receptores e conseqüentemente, inibição da via de sinalização da insulina e translocação do GLUT-4 para a membrana plasmática (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DO BRASIL, 2017).

Ressalta-se que diestro e gestação são períodos em que a resistência insulínica será favorecida, mas não necessariamente irá desencadear um quadro de DM. Diversos autores relatam que a ocorrência da resistência insulínica, intolerância à glicose e predisposição a DM em fêmeas na fase do diestro e na gestação não dependem apenas das altas concentrações dos hormônios hiperglicemiantes, mas também de fatores genéticos, autoimunes ou ambientais associados (POPPL, 2010). De acordo com Wejdmarm et al. (2011), em relação aos fatores genéticos, cães da raça Elkhound tem maior predisposição a desenvolverem DM secundária a prostágenos, sendo uma raça bastante relatada com a obtenção da endocrinopatia por influência hormonal.

Frente ao diestro e à gestação, a probabilidade unida a presença de fatores predisponentes influencia na obtenção de DM transitória. Cadelas que possuem essa endocrinopatia apresentam grande probabilidade de acarretarem no próximo cio uma DM permanente, dependendo do estado funcional das células  $\beta$  pancreáticas, uma vez que a glicotoxicidade gerada pela hiperglicemia pode causar destruições e alterações nessas células (ARMENISE et al., 2011).

### **2.6.2 Diagnóstico e prevenção da DM transitória ou gestacional em cadelas**

O diagnóstico da resistência insulínica em cadelas com DM transitória ou gestacional é comumente realizado pela identificação dos sinais clínicos de DM (4P's) ligados a presença de uma hiperglicemia. No entanto, a determinação de insulina sérica basal juntamente com os sinais clínicos e a hiperglicemia, melhor elucidada se o paciente em questão trata-se de um caso de resistência insulínica, no qual a presença de uma hiperinsulinemia ligada a uma hiperglicemia constante, comprova a resistência (FELDMAN et al., 2015)

A DM transitória ou gestacional em cadelas em si não possui tratamento, pois em alguns casos, as pacientes não castradas podem sofrer remissão espontânea ao término das fases progesterônicas (JERICÓ et al., 2014). No entanto, a realização da ovariosalpingohisterectomia (OSH) nos estágios iniciais da DM transitória, pode levar à remissão do estado diabético com retorno a um estado euglicêmico sem o uso da insulinoterapia (SANTOS, 2011). Em cadelas com DM gestacional, a OSH após o parto fornece o mesmo benefício.

Essa possibilidade de remissão gerada pela OSH, remete-se ao fato de que esse procedimento cirúrgico tem como finalidade a retirada dos órgãos reprodutores femininos, ou seja, a retirada da fonte de produção dos hormônios sexuais, como a progesterona e o estradiol, que são causadores da resistência insulínica (BARROS, 2010).

Logo, a OSH é recomendada para todas as cadelas diabéticas e também para aquelas que apresentaram remissão de DM transitória ou quadro de DM gestacional, pois a probabilidade de desenvolverem DMID na próxima fase progesterônica é alta visto a glicotoxicidade que suas células  $\beta$  pancreáticas já sofreram (POPPL et al., 2009).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

DM é uma endocrinopatia conhecida em cães e comum na rotina, mas apresenta especificações que a caracterizam como uma endocrinopatia complexa, quando observa-se os vários fatores que podem desencadeá-la e assim, fazê-la de um distúrbio multifatorial. Apesar do seu aumento em cães nos últimos 40 anos, fatores como genética, doenças infecciosas, hormonais, inflamatórias e nutricionais influenciam no seu aparecimento e no curso de seu desenvolvimento.

Diabetes transitória e diabetes gestacional são termos utilizados pela literatura para especificar a presença de DM em cadelas na fase do diestro e em período gestacional. O entendimento sobre a influência hormonal de hormônios esteroides femininos e demais como GH principalmente na alteração metabólica e hormonal, facilita compreender a definição de resistência insulínica e demonstra a submissão da insulina frente aos demais hormônios do organismo animal.

Através da revisão bibliográfica pode-se observar que a resistência insulínica é um assunto próximo da realidade em cadelas, visto em muitos casos como na própria gestação, ser um fenômeno fisiológico desencadeado pelo seu organismo em prol do feto e no diestro ser resposta ao aumento hormonal endocrinologicamente normal em fases estrais. Contudo, ressalta-se que apesar dos poucos estudos e relatos sobre DM transitória ou gestacional, a mesma é um risco em tornar-se permanente em próximos períodos hormonais hiperglicêmicos.

Assim, é necessário o monitoramento das cadelas não castradas durante as fases progesterônicas, no qual a presença de sinais clínicos característicos de DM ligado a uma hiperglicemia e hiperinsulinemia, diagnóstica um caso de DM transitória ou gestacional. A medida preventiva contra essa alteração em cadelas não castradas é a realização da OSH, que retira a fonte produtora dos hormônios esteroides femininos desencadeadores da resistência insulínica.

Por fim, esta revisão de literatura abre um campo ainda pouco explorado na medicina veterinária, relatando as características da insulina e de seus

receptores ligados a ação dos hormônios esteroides femininos em cadelas ao longo do ciclo estral e na gestação.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, P. A. M. Estudo retrospectivo sobre potenciais fatores de risco para a Diabetes mellitus canina. 85p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Lusófona, Lisboa, 2012.
- ARMENISE, A.; PASTORELLI, G.; PALMISANO, A.; SONTAS, H. B.; ROMAGNOLI, S. Gestacional Diabetes mellitus with diabetic ketoacidosis in a yorkshire terrier bitch. **American Animal Health Association**, v. 47, n. 4. p. 285-289, 2011.
- BARBOSA, L. A. B.; ZERVOUDAKIS, L. K. H.; MOTHEO, T. F.; MARINHO, A. S. W.; ZERVOUDAKIS, J. T. Hormônio do crescimento na fisiologia reprodutiva e produção in vivo e in vitro de embriões. *Revista Investigação*, v. 1, n. 16, p. 51-55, 2017.
- BARROS, P. M. Técnicas de ovariosalpingohisterctomia (OSH) em cadelas: revisão de literatura. 45p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2010.
- BASILE, L. S. Associação entre Diabetes mellitus insulínodépendente e vacinação em cães. 41p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelato) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2019.
- BELTRAME, O. C. Padronização da metodologia para determinação das concentrações sanguíneas de hemoglobina glicada e frutossamina em cães saudáveis, diabéticos e sob insulínoterapia. 63p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011.
- BERNE, R. M.; LEVY, M. N.; KOEPPEN, B. M.; STANTON, B. A. *Fisiologia*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.
- BERTI, D. A. Peptídeos intracelulares na obesidade e resistência à insulina. 59p. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, 2010.
- CARDOSO, C. F. R. Desenvolvimento folicular ao longo do ciclo éstrico na cadela e gata. 84p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2017.
- CARREIRA, J. R. Impacto do Manejo Clínico da Diabetes mellitus canina e felina na Quantidade de Vida do Cuidador e do Paciente. 155p. Dissertação (Mestrado) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2016.
- CHAVES, R. N.; SARAIVA, M. V.; ALVES, A. M. C.; FIGUEIREDO, J. R. Implicações da insulina na função ovariana e desenvolvimento embrionário. **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 5, n. 2, p. 1236-146, 2011.
- COELHO, F. M. Secreção de insulina, sinalização de Ca<sup>2+</sup> e função mitocondrial em ilhotas de ratas senescentes. 82p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2010.
- CONCANNON, P. W. Reproductive cycles of the domestic bitch. **Animal Reproduction Science**, v. 124, n. 3, p. 200-210, 2011.

- COUTINHO, L. N. Perfil de progesterona em macacos-da-noite (*Aotus azarai infulatus*) em cativeiro. 52p. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista (UNESP), 2014.
- CRIVELLENTI, L. Z.; CRIVELLENTI, S. B. Casos de Rotina em Medicina Veterinária de Pequenos Animais. 2ª ed. São Paulo: MedVet Ltda, 2015.
- ENGELKING, L. R. Fisiologia Endócrina e Metabólica em Medicina Veterinária. 2ª ed. São Paulo: Roca, 2010.
- FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. 3ª ed. Missouri: Saunders, 2004.
- FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W.; REUSCH, C.; MONCRIEFF, J. C. S.; BEHREND, E. Canine & Feline Endocrinology. 4ª ed. Missouri: Elsevier, 2015.
- FÉLIX, J. V. C. Estudos das vias intracelulares de sinalização da insulina e da angiotensina-II no hipotálamo de ratas grávidas e lactantes. 38p. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, 2012.
- FIGUEIREDO, T. C. F.; POIETTO, D.; SOUSA, V. R. F.; MEDONÇA, A. J.; ALMEIDA, A. B. P. F. Concentração sérica de glicose, colesterol, triglicerídeos e frutossamina em cadelas gestantes. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 10, n. 2, p. 182-185, 2016.
- FREITAS, M. C.; CESCHINI, F. L.; RAMALLO, B. T. Resistência à insulina associado à obesidade: Efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. **Revista Brasileira de Ciência e Movimentos**, v. 3, n. 22, p. 139-147, 2014.
- HABER, E. P.; CURI, R.; CARVALHO, C. R. O.; CARPINELLI, A. R. Secreção da insulina: Efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 45, n. 3, p. 219-227, 2001.
- JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. A.; KOGIKA, M. M. Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos. 1ª ed. São Paulo: Roca, 2014.
- JUSTINO, V. S. Síntese de derivados do estradiol com potencial atividade neuroprotetora. 56p. Dissertação (Mestrado) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2018.
- KLEIN, B. G. **Cunningham tratado de fisiologia veterinária**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
- LAPORTE, S. M. Nanismo hipofisário canino: revisão de literatura e relato de caso. 23p. Monografia (Especialização) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012.
- LINARES, A. B.; RAMOS, A. F.; BRIONES, L. S. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus em perros. **Abanico veterinário**, v. 1, n. 7, p. 53-67, 2017.
- LOPES, P. R. Avaliação de imunoensaio multianalito para dosagem de esteroides sexuais em ruminantes. 86p. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, 2017.
- MACHADO, K. S. Determinação de hormônios sexuais femininos na bacia do Alto Iguaçu, região metropolitana de Curitiba-PR. 116p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2010.

MAIOCHI, A. M.; MACHADO, D. C.; DAINEZE, V. H.; ROMÃO, F. G. Diabetes mellitus em cães e gatos: Revisão de Literatura. **Almanaque de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 2, n. 1, p. 1-8, 2015.

MAGALHÃES, D. M.; SALES, E. T.; PADILHA, R. T.; SILVA, T. F. P.; TONIOLI, R.; FIGUEIREDO, J. R. Hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina-I (IGF-I): importantes reguladores das foliculogêneses in vivo e in vitro. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 36, n. 1, p. 32-38, 2012.

MATHEUS, J. P. Estudo epidemiológico e avaliação da bioquímica clínica de cães diabéticos um ano após o diagnóstico e início de tratamento insulínico. 31p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

MEDEIROS, R. J. D.; SOUSA, M. S. C. Understanding the growth hormone in health, development and physical performance perspectives. *Revista da Faculdade de Educação Física da UNICAMP*, v. 6, n. 3, p. 68-77, 2008.

MENEZES, I. R. Diabetes mellitus juvenil em cão sem raça definida – relato de caso. 54p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelato) – Universidade Federal da Paraíba, Areia, 2018.

MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. *Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 3ª ed. Gloucester: BSAVA, 2004.

MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. *Manuela de Endocrinologia em cães e gatos*. 4ª ed. São Paulo: Roca, 2015.

NELSON R. W.; COUTO, C. G. *Medicina interna de pequenos animais*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

NETA, J. H.; TRAUTWEIN, L. G. C.; MARTINS, M. I. M. Hipoglicemia associada à cetose em cadelas na fase final de gestação. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 46, n. 1, p. 1-5, 2018.

NOGUEIRA, C. S.; FERREIRA, M. H.; SILVA, W. C.; SILVA, L. K. X.; BATISTA, H. R.; ARAÚJO, L. J. S.; SERRUYA, F. J. D. Determinação da fase do ciclo estral através da anamnese e citologia vaginal associada a dosagens hormonais. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v. 2, n. 3, p. 1037-1045, 2019.

OLIVEIRA, C. C. G.; MELO, S. B. F.; PAIVA, I.; PEGADO, A. M.; WANDERLEY, S. Diabetes gestacional revisitada: aspectos bioquímicos e fisiopatológicos. *Revista Humano Ser*, v. 1, n. 1, p. 60-73, 2014.

OLIVEIRA, E. C. S.; MARQUES JÚNIOR, A. P.; NEVES, M. M. Endocrinologia reprodutiva e controle da fertilidade da cadela – Revisão. **Archives of Veterinary Science**, v. 8, n. 1, p. 1-12, 2003.

OLIVEIRA, E. C. S.; MARQUES, A. P. Endocrinologia reprodutiva e controle da fertilidade da cadela. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 30, n. 1, -, p. 11-18, 2006.

Organização Pan-Americana da Saúde. Ministério da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira

de Diabetes. Rastreamento e Diagnóstico e Obstetrícia. Sociedade de Diabetes. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional. Brasília, DF: OPAS, 2016.

PAIVA, M. C. O papel fisiológico da insulina e dos hormônios contrarregulatórios na homeostase glicêmica. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica Funcional**, n. 61, p. 34-42, 2014.

PATRIARCA, F. M. P. Plexo coróideu: local de síntese de hormonas esteroides?. 72p. Dissertação (Mestrado) – Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2012.

POPPL, A. G. Avaliação da influência do ciclo estral e da hiperplasia endometrial cística – piometra sobre a sensibilidade à insulina e características da ligação hormônio-receptor em músculo de fêmeas caninas. 171p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

POPPL, A. G.; LASTA, C. S.; GONZÁLEZ, F. H. D.; KUCHARSKI, L. C.; SILVA, R. S. M. Índices de sensibilidade à insulina em fêmeas caninas: efeito do ciclo estral e da piometra. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 4, n. 37, p. 341-350, 2009.

POPPL, A. G.; ARAÚJO, G. G. Diestro e diabetes mellitus canina: O que há de novo?. **MedVep-Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequeno Animais e Animais de Estimação**, v. 8, n. 27, p. 704-713, 2010.

POPPL, A. G. Estudos clínicos sobre os fatores de risco e a resistência à insulina na diabetes mellitus em cães. 215p. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Porto Alegre, 2012.

POPPL, A. G.; TAVARES, F.; SOUZA, R. H. F.; GIMENES, T. B.; MARCO, V. Diabetes mellitus canina e felina. São Paulo: Nestlé Brasil Ltda, 2018.

PROCKT, A. P. Avaliação do uso do hormônio do crescimento recombinante humano na atm de coelhos com osteoartrite induzida. 98p. Dissertação (Mestrado) – Pontífica Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

PROTZEK, A. O. P. Sensibilidade à insulina e à glicose, secreção de insulina e distribuição de células  $\beta$  no pâncreas endócrino do morcego frugívoro *Artibeus lituratus*. 75p. Dissertação (Mestrado) – Universidade de Brasília, Brasília, 2009.

RAMOS, J. M. C. Estudo epidemiológico de diabetes mellitus na clínica veterinária de Santa Luzia II do Concelho de Guimarães. 93p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2011.

REOLON, A. Investigação da ação disruptora da deltametrina sobre o sistema reprodutor de ratos (gerações F1 e F2). 65P. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, 2018.

ROCHA, A. A. Fertilidade in vitro e in vivo do sêmen canino refrigerado. 81p. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual do Norte Fluminense, Campos dos Goytacazes, 2011.

SAGAE, S. C. Obesidade e reprodução em fêmeas: modulação pela Angiotensina II. 167p. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

- SANTORO, N. A. Diabetes mellitus em cães. 61p. Monografia (Bacharelato) – Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo, 2009.
- SANTOS, A. F. S. Terapia do Diabetes mellitus em cães. 19p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado) – Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2011.
- SANTOS, F. A. Diabetes mellitus em cães e gatos: estudo retrospectivo de 35 casos clínicos. 146p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2012.
- SERAPHIM, A. P. C. G. Avaliação da Sensibilidade à insulina e Concentração de cortisol salivar em gestantes com doença periodontal. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), Araçatuba, 2015.
- SILVA, L. D. M. Controle do ciclo estral em cadelas. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, V. 40, n. 4, p. 180-187, 2016.
- SILVA, M. C. A influência do cloridrato de piridoxina no ciclo reprodutivo de cadelas e seus efeitos sobre a pseudogestação. 60p. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus, 2017.
- SILVA, M. F. O. Diabetes mellitus canina e felina. 79p. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2009.
- SILVA, R. S. Insulina e captação de glicose em corpo lúteo canino. 105p. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, 2012.
- SOUZA, R. H. F. A. Avaliação sérica de estrógeno e progesterona por métodos de Imunoensaio multianálito em cadelas durante o ciclo estral. 57p. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, 2015.
- VALENTE, T. N. P.; LIMA, E. S.; FIGUEIRAS, J. F.; TSURUTA, J. O. Efeito da somatotropina sobre o metabolismo de ruminantes. *Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 5, n. 20, p. 1-15, 2011.
- VERDE, L. B. L.; ROSSETTO, R.; FIGUEIREDO, J. R. Influência dos hormônios esteroides na foliculogênese. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, v. 35, n. 4, p. 472-482, 2011.
- VIEIRA, M. M. F.; OLIVEIRA, T. E. S.; OLIVEIRA, L. E. D.; DANTAS, W. M. F. Detecção do ciclo estral por meio de citologia vaginal de cadelas atendidas no hospital veterinário da Univiçosa/FACISA. **SIMPAC**, v. 4, n.1, p. 143-148, 2012.
- WEJDMARK, A. K.; BONNET, B.; HEDHAMMAR, A.; FALL, T. Lifestyle risk factors for progesterone-related diabetes mellitus in Elkhounds – a case-control study. **Journal of Small Animal Practice**, v. 52, p. 240-245, 2011.
- ZOPPEI, A. P.; NETO, A. P.; OLIVEIRA, W.; MARTINEZ, A. C. Morfologia ovariana das cadelas. **Enciclopédia Biosfera**, v. 16, n. 29, p. 1102-118, 2019.
- ZUELOW, S. J. Relatos de Casos em Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais. 41p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelato) – Universidade Federal de Santa Catarina, Curitiba, 2018.