

Diabetes mellitus em um cão: relato de caso

Diabetes mellitus in a dog: case report

Diabetes mellitus en un perro: reporte de un caso

Recebido: 06/01/2023 | Revisado: 29/01/2023 | Aceitado: 04/02/2023 | Publicado: 10/02/2023

Jéssica Layane Oliveira Fontes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7113-2604>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: jessicalayanemedvet@gmail.com

Tainah Santos Reis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4515-1430>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: tainahreis71@gmail.com

Denise Aguiar Dias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6672-2976>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: denise.diaas@gmail.com

Breno Fontes Fonseca

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6105-8589>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: bfontes1998@gmail.com

Izabelly Lima Correa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4514-6006>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: izabellycorrea@gmail.com

Danielle Domingos Duarte

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0180-5786>
Universidade Federal da Paraíba, Brasil
E-mail: dddeuvet@gmail.com

Luana Souza Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1787-2441>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: luanasouzavet@yahoo.com.br

Juliana Teixeira dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0616-7146>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: julianateixeira.jt@gmail.com

Laura Alexandre Esposito

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5040-2997>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: lauraespositovet@gmail.com

Geyanna Dolores Lopes Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6661-5575>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: geyannanunes@academico.ufs.br

Resumo

O objetivo deste artigo é relatar o caso de uma cadela de 9 anos e 3 meses com Diabetes Mellitus, sem raça definida (SRD), seus sinais clínicos e exames complementares que chegou em uma clínica privada na cidade de Lagarto-SE com quadro de cetoacidose e realizou o uso do *FreeStyle Libre*® para avaliar a glicemia durante o tratamento. A Diabetes Mellitus é uma das endocrinopatias mais frequentes e caracterizada pelo aumento do nível de glicose no sangue, causada por problemas na secreção de insulina ou na ação desse hormônio, sendo de alta importância na medicina veterinária podendo ocasionar alterações principalmente nos carboidratos e proteínas destes animais. Os sinais clínicos dessa doença estão relacionados à polidipsia, polifagia e poliúria, além de outros tipos de complicações como a doença vascular, pancreatite, cetoacidose, caquexia e catarata, e caso não seja tratada pode levar o animal a óbito. O diagnóstico é definido através da avaliação da glicemia do paciente, os sinais clínicos e a presença de glicose no exame urinário. O acompanhamento veterinário para correção do quadro apresentado de cetoacidose junto com a utilização do referido aparelho foi eficaz na dosagem da glicemia, a paciente não apresentou adversidades e seu quadro clínico foi estabilizado.

Palavras-chave: Cetoacidose diabética; Endocrinopatia; FreeStyle Libre®.

Abstract

The objective of this article is to report the case of a female dog, 9 years and 3 months old, with Diabetes Mellitus, mixed breed (SRD), her clinical signs and complementary exams, who arrived at a private clinic in the city of Lagarto-SE with ketoacidosis. and performed the use of FreeStyle Libre® to assess blood glucose during treatment. Diabetes Mellitus is one of the most frequent endocrinopathies and is characterized by an increase in the level of glucose in the blood, caused by problems in the secretion of insulin or in the action of this hormone, being of high importance in veterinary medicine and can cause alterations mainly in the carbohydrates and proteins of these animals. . The clinical signs of this disease are related to polydipsia, polyphagia and polyuria, in addition to other types of complications such as vascular disease, pancreatitis, ketoacidosis, cachexia and cataracts, and if not treated, it can lead the animal to death. The diagnosis is defined by evaluating the patient's blood glucose, clinical signs and the presence of glucose in the urinary test. Veterinary follow-up to correct the ketoacidosis condition, together with the use of the aforementioned device, was effective in measuring blood glucose, the patient did not experience any adversities and her clinical condition was stabilized.

Keywords: Diabetic ketoacidosis; Endocrinopathy; FreeStyle Libre®.

Resumen

El propósito de este artículo es reportar el caso de una perra, de 9 años y 3 meses de edad, con Diabetes Mellitus, mestiza (SRD), sus signos clínicos y exámenes complementarios, que llegó a una clínica privada de la ciudad de Lagarto. -SE con cetoadicidosis y realizó el uso de FreeStyle Libre® para evaluar la glucosa en sangre durante el tratamiento. La Diabetes Mellitus es una de las endocrinopatías más frecuentes y se caracteriza por un aumento del nivel de glucosa en sangre, provocado por problemas en la secreción de insulina o en la acción de esta hormona, siendo de gran importancia en medicina veterinaria y puede causar alteraciones principalmente en los carbohidratos y proteínas de estos animales. Los signos clínicos de esta enfermedad se relacionan con polidipsia, polifagia y poliuria, además de otro tipo de complicaciones como enfermedad vascular, pancreatitis, cetoadicidosis, caquexia y cataratas, que si no se trata puede llevar al animal a la muerte. El diagnóstico se define evaluando la glucemia del paciente, los signos clínicos y la presencia de glucosa en el examen de orina. El seguimiento veterinario para corregir el cuadro de cetoadicidosis, junto con el uso del dispositivo antes mencionado, fue efectivo en la medición de glucosa en sangre, la paciente no presentó adversidades y su estado clínico se estabilizó.

Palabras clave: Cetoadicidosis diabética; Endocrinopatía; FreeStyle Libre®.

1. Introdução

A diabetes mellitus (DM) é uma endocrinopatia causada pela deficiência relativa ou absoluta do hormônio insulina produzido pelo pâncreas (Davison, 2015), sendo que essa deficiência leva a diminuição da utilização da glicose pelos tecidos, culminando com glicogenólise e gliconeogênese hepática e, consequente hiperglicemia (Pöppel & Elizeire, 2015).

Os processos de glicogenólise e gliconeogênese no fígado, acontecem de forma acelerada, gerando glicose sanguínea em excesso acarretando hiperglicemia. Quando não ocorre a filtração da glicose, acaba resultando em glicosúria, causando impedimento da reabsorção de água pelo néfron, desencadeando poliúria e polidipsia. Outrossim, a baixa utilização da glicose leva ao quadro de lipólise, metabolizando os ácidos graxos para formar energia. A perda de peso no paciente é causada pelo efeito anabólico da insulina na musculatura, levando à proteólise muscular e gliconeogênese. Assim, a ausência da insulina deixa o paciente com fome, provocando a polifagia (Pöppel & Elizeire, 2018).

Classificam-se três tipos de diabetes:

Os animais que possuem diabetes tipo I não produzem insulina, a glicemia permanece sempre alta, tendo destruição das células β , com perda gradual e completa da secreção de insulina (Nelson, 2001). Sendo identificado como diabéticos insulino dependentes, enquanto na diabetes tipo II ou Diabetes não insulino-dependente, algumas das células produtoras de insulina ainda continuam funcionais. Porém, a quantidade de insulina produzida é insuficiente, levando ao atraso na resposta para a sua produção, e os tecidos corporais dos cães são relativamente resistentes (Almeida, 2012).

A DM secundária a outras afecções é induzida por uma diversidade de fatores como pancreatite, acromegalia, hiperadrenocorticismismo, medicamentos ou gestação (Amato, 2020). Em cães ela tem relação, na maioria das vezes, ao antagonismo hormonal ou obesidade. Os altos níveis de progesterona presentes na corrente sanguínea, seja nas prenhes ou durante algum tratamento à base desse hormônio durante um tempo pode levar uma reação antagônica à insulina. Semelhante a

isso vai ocorrer quando os níveis de glicocorticóides estão elevados, facilitando o aparecimento dessa afecção. Obesidade também altera os níveis de glicose no sangue, devido à resistência à insulina (Pöpl & Elizeire, 2018).

Os sinais clínicos mais característicos dessa doença são poliúria, polifagia, polidipsia e perda de peso (Lilley, 1988; Nelson & Feldman, 1988). Quando a glicemia excede o limite de reabsorção renal (180 a 202 mg/dl) acontece glicosúria, aumento da diurese osmótica e poliúria (Nelson & Reusch, 2014; Behrend et al., 2018). A polidipsia acontece porque a desidratação atinge o centro da sede após poliúria. Além disso, o animal perde peso por causa da ativação de vias catabólicas, na tentativa de aproveitar outras fontes de energia, uma vez que a glicose não está sendo utilizada regularmente pelas células. A insulina é uma mediadora do centro da saciedade; quando ocorre sua ausência, estando associado ao processo de catabolismo, há um estímulo para polifagia (Rucinsky et al., 2010).

O diagnóstico é feito a partir da hiperglicemia em jejum junto a glicosúria atrelando aos sinais clínicos (Nelson & Reusch, 2014). Para tratamento pode ser realizada a administração de insulina de ação intermediária a cada 12 horas, junto com uma dieta rica em fibras, esperando um prolongamento da digestão, tendo como consequência o controle glicêmico (Nelson & Reusch, 2014). Assim, o objetivo deste artigo é apresentar um relato de caso de um cão com diabetes mellitus.

2. Metodologia

Este trabalho é um relato de caso que segundo Pereira et al., (2018) um relato de caso busca apresentar de forma detalhada, descritiva e qualitativa expondo a opinião dos pesquisadores a respeito do caso, foi realizado uma revisão de literatura com base nos artigos e relatos sobre o tema onde descreveu-se uma discussão comparando os resultados do presente relato com as demais bases científicas publicadas de outros pesquisadores.

3. Relato de Caso

Deu entrada em uma clínica particular na cidade de Lagarto-SE, uma cadela, castrada, com 9 anos e 3 meses de idade, sem raça definida (SRD), pesando 21,600 kg. Durante a anamnese, o tutor informou que a paciente apresentava quadros de diarreia e vômito logo após a ingestão de alimento e/ou água. Foram solicitados exames de hemograma completo, bioquímico: Alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (ALKP), albumina (ALB), globulina (GLOB), proteína total (TP), ureia (BUN), glicose (GLU), creatinina (CREA) e urinálise. Para tratamento sintomático foi aplicado citrato de maropitant na dose de 2mg/kg, via subcutâneo (SC) e foi prescrito dipirona 25 mg/kg, uma vez ao dia (SID), durante 4 dias, e probiótico 2g ao dia, durante 7 dias. No resultado do hemograma, o animal apresentou anemia microcítica hipocrômica, reticulocitose, linfopenia, monocitopenia, eosinopenia e basofilia. O exame foi encaminhado para laboratório local para realização da contraprova. No exame realizado no laboratório, o resultado constou hiperproteinemia e agregação plaquetária. No resultado do exame de bioquímico, o animal apresentou alto nível de glutamina sérica. No exame de urinálise foi possível constatar cetonúria, definindo diagnóstico para diabetes mellitus com quadro de cetoacidose diabética. Após resultados dos exames, o animal foi encaminhado para internamento, em observação por 24 horas com fluidoterapia e acompanhamento dos níveis de glicemia que se apresentavam entre 280 a 300 mg/dL, acima do parâmetro de normalidade de até 110 mg/dL. A paciente recebeu alta e foi prescrito uma capsula de ácidos graxos (ômega 3), SID, uso oral; insulina NPH (Neutral Protamine Hegedorn), 5 unidades, duas vezes ao dia (BID), via SC, citrato de maropitant 2mg/kg, SID, uso oral durante 4 dias; omeprazol 1mg/kg, SID, uso oral durante 30 dias. Solicitou-se encaminhamento da paciente para um endocrinologista veterinário, mais a realização de uma ultrassonografia abdominal. No atendimento com o endocrinologista, a paciente foi submetida a aplicação de *FreeStyle Libre®*, um aparelho aplicado sobre a pele que realiza a análise dos níveis de glicose presente no organismo do animal (figura 1), assim este foi utilizado para monitoramento da glicemia da paciente durante 14 dias. Também foi aferida a pressão sistólica, que estava alta no valor de 150

por 160 mmHg (referência: 110 e 120 mmHg), e foi prescrito suplemento de aminoácido e mineral, SID, uso oral durante 30 dias, para auxiliar no controle da glicemia.

Figura 1 - paciente usando FreeStyle Libre® para monitoramento da glicemia.



Fonte: Autoria própria.

Após os 14 dias, a paciente apresentava-se clinicamente bem no retorno da consulta, apenas com perda de peso progressiva, mas boa massa muscular. No local da aplicação do FreeStyle Libre® não foi observada nenhuma reação adversa. Foi realizado um novo hemograma e bioquímico e avaliação da glicemia. No resultado do hemograma foi constatado microcitose e hipocromia e no bioquímico: fósforo baixo (PHOS) com 2,4mg/dL (referência = 2,5 a 6,8 mg/dL), e os demais minerais potássio (K), sódio (NA) e cloro (Cl) nos parâmetros de normalidade, e a glicemia em 127mg/dL. Foi receitado praziquantel 5mg/kg, SID, via oral e dipirona 25mg/kg, BID, por um dia, via oral. A paciente continuou no tratamento da diabetes mellitus e apresentou-se estável.

4. Resultados e Discussão

A Diabetes Mellitus (DM) é uma enfermidade um tanto comum e acomete de forma mais frequente em cães de meia idade a senis. Seu diagnóstico baseia-se na sintomatologia clássica, que envolve diarreia, êmese, perda de peso, polidipsia, polifagia, poliúria, glicosúria, cetonúria e hiperglicemia. Porém, podem-se apresentar sintomas inespecíficos na fase inicial, a exemplo do caso relatado, em que o paciente apresentava diarreia e êmese após alimentar-se ou ingerir água. Além disso, a perda de glicose pela urina pode estar relacionada por um defeito que compromete a reabsorção de glicose, ou seja, fator primário de dano renal, e não pela DM. Portanto, é necessário combinar exames para auxílio diagnóstico de diabetes mellitus, a exemplo de hemograma completo, glicosimetria, perfis bioquímicos renal e hepático, e urinálise, como relatado no caso (Nelson, 2014).

Na situação de enfermidades que causam catabolismo, além da oxidação de ácidos graxos em corpos cetônicos, há um alto consumo de glutamina, o que pode ser compensado pelo aumento da expressão da glutamina sintetase, que pela conversão do glutamato, leva a produção e liberação da glutamina muscular, portanto, há perda de massa muscular e ganho de gordura (Almeida, 2012). No caso clínico, a glutamina estava elevada em três vezes o seu limite superior, retornando ao valor normal após a instituição do tratamento.

A glicosúria acarreta diurese osmótica, isto é, a perda de solutos, pois a falta de insulina deixa de estimular a reabsorção de sais, água e fosfato nos túbulos proximais, o que leva a poliúria, e, de modo compensatório à desidratação, ocorre a polidipsia. A fisiopatologia da deficiência da secreção de insulina consiste no empecilho que os tecidos periféricos têm em usar a glicose,

aminoácidos e ácidos graxos, o que provoca uma condição de intenso de catabolismo, e a possível consequência de cetoacidose devido a grande quantidade liberada de corpos cetônicos. Devido à hipoinsulinemia, a quantidade de glicose que entra no centro da saciedade na região ventromedial do hipotálamo está reduzida, afetando diretamente a sensação de fome, logo, o centro da saciedade não é inibido e o animal torna-se polifágico (O'Brien, 2010).

Após o diagnóstico clínico de DM, tomado por auxílio de exames complementares como hemograma (mas, normalmente, não há alteração nos resultados de hemograma), perfil bioquímico, eletrolítico e urinálise, estipula-se um tratamento adequado em que podem ser adotadas medidas separadamente ou em conjunto, conforme o estado geral do animal (Mesquita, 2022). O hemograma da contraprova constou apenas agregação plaquetária e hiperproteinemia (globulinemia, com relação ALB/GLOB normal em 0,8), possivelmente correlata à desidratação (hemoconcentração) ou inflamação crônica. Já o exame de eletrólitos, contou com hipofosfatemia, fato devido à diurese osmótica e perdas gastrointestinais.

Como houve cetoacidose diabética, o tratamento imediato consistiu na correção da deficiência de fluidos, distúrbios eletrolíticos e na redução dos níveis de glicemia e de corpos cetônicos, e monitoramento da diurese e da glicemia; sendo utilizado o soro fisiológico (NaCl 0,9%), que propicia expansão do espaço intravascular, beneficia a perfusão renal e reduz o risco de colapso vascular, promovendo diminuição rápida nos níveis de glicose sérica (Spinosa, et al. 2001).

A insulinoterapia de ação intermediária, NPH, é o protocolo mais utilizado no tratamento em longo prazo de animais diabéticos, pois conta com o retardamento de sua absorção, o que prolonga seu tempo de ação, sendo administrada por via subcutânea a cada 12 horas, com dosagem inicial de 0,5U/Kg, podendo ser reajustada com a evolução do paciente (Santoro, 2009).

Assim como este relato de caso, os métodos mais comuns para monitorar o paciente diabético são o acompanhamento dos níveis séricos de glicose, glicosúria quantitativa e evolução dos sinais clínicos. Mas também há a elaboração de curvas glicêmicas seriadas, acompanhamento dos níveis de frutossamina sérica e das concentrações de hemoglobina glicosilada. Ademais, como exemplificado no caso, foi utilizado o *FreeStyle Libre*®, um sistema flash de monitoramento contínuo da glicose intersticial e construção da curva glicêmica. O dispositivo afere o nível de glicose via sensor, descartável, redondo e com um cateter no subcutâneo, o qual capta uma corrente elétrica proporcional à glicose por meio de um eletrodo, gerando resultado da glicemia a cada minuto, a partir de uma hora da sua inserção sob a pele, durante 14 dias (Haak et al., 2017). Além disso, o *Freestyle Libre*® demonstrou uma boa adesão pelos tutores, já que oferece um manejo fácil e rápido quanto a resolução de situações de hiperglicemia ou hipoglicemia transitória, e ainda reduz o estresse ao animal, já que evita múltiplas venopunções. A desvantagem é que o aparelho pode provocar eritema no local da sua aplicação, porém, isto não ocorreu no presente caso (Del Baldo, 2020; De Assis, 2022; De Faria, 2007).

Como método adicional, a urinálise pode constar a presença de glicose, se sua concentração sérica for superior ao limiar renal de 12 a 14 mmol/Lo, o que não é raro, em alguns períodos do dia, em animais diabéticos. Logo, a mensuração da glicose urinária não deve ser utilizada de forma isolada para ajustar a dose de insulina. Se identificar longos períodos sem glicosúria, afere-se a glicemia, porém, caso o animal apresente hipoglicemia, é indicativo de altas doses de insulina, sendo necessário reduzir a dose, principalmente com insatisfação do controle glicêmico. Caso um paciente tratado apresente cetonúria, é sugestivo de deficiência ou resistência à insulina, necessitando uma investigação aprofundada (Meyrer, B. 2014).

5. Conclusão

A diabetes mellitus é uma endocrinopatia bastante comum na rotina médica veterinária de cães, principalmente nos animais de meia idade a senis, por isso deve ser incluída na lista de diferenciais mesmo que o animal não tenha os sinais característicos identificados inicialmente. Realizar os exames básicos como hemograma, urinálise e dosagem de glicose auxiliaram na obtenção do diagnóstico definitivo. O prognóstico vai depender diretamente do comprometimento do tutor, que

deve seguir a dieta e o tratamento de forma rigorosa, dessa forma o animal apresentará uma boa melhora em sua qualidade de vida. O acompanhamento veterinário é fundamental para manter a estabilidade do animal, regulando a administração da insulina quando necessário. O monitoramento da glicemia em animais pode ser um desafio, por isso a utilização de tecnologias como o sensor implantado na derme pode auxiliar bastante. Portanto, apesar da utilização do FreeStyle® Libre auxiliar o médico veterinário na avaliação da glicemia do paciente, torna-se necessário ainda realizar-se estudos para que possa espalhar a sua importância no setor de pets com diabetes mellitus a fim de tornar o seu uso comum.

Referências

- Almeida, T. L. A. C. D. (2012). *Metabolismo da glutamina em caninos sadios e enfermos*. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade Federal Rural de Pernambuco. Recife, p. 65.
- Amato, B. P., & Barros, T. C. (2020). Diabetes mellitus em cães: buscando uma relação entre obesidade e hiperglicemia. *Pubvet*, 14, 132.
- Behrend, E., Holford, A., Lathan, P., Rucinsky, R., & Schulman, R. (2018). AAHA Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 54(1), 1-21.
- Davison, L. J. (2015). Diabetes mellitus and pancreatitis – cause or effect? *Journal of Small Animal Practice*. 56(2), 50-59.
- De Assis, B. S. P. (2022). *Diabetes mellitus em cão: relato de caso*. Monografia (Conclusão de curso em Medicina Veterinária) – Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos. Brasília, p. 31.
- De Faria, P. F. (2007). Diabetes mellitus em cães. *Acta Veterinaria Brasílica*, 1(1), 8-22.
- Del Baldo, F., Canton, C., Testa, S., Swales, H., Drudi, I., Golinelli, S., & Fracassi, F. (2020). Comparison between a flash glucose monitoring system and a portable blood glucose meter for monitoring dogs with diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(6), 2296-2305.
- Haak, T., Hanaire, H., Ajjan, R., Hermanns, N., Riveline, J. P., & Rayman, G. (2017). Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treat type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther*, 8, 55-73.
- Lilley, R. (1988). Diabetes mellitus in small animals. *Australian Veterinary Practice*, 18(1), 22-30.
- Mesquita, G., Dalecio, L. S., Boaretto, M. A., Castro, M. E. D., & Longo, B. F. P. (2022). Diabetes mellitus em cães. *Pubvet*, 16(3), 1-8.
- Meyrer, B. (2014). Diabetes Mellitus: monitorando o tratamento. Seminário apresentado na disciplina Transtornos Metabólicos dos Animais Domésticos, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 11p.
- Nelson, R.W.; & Feldman, E.C. (1988). Diabetes mellitus canino. In: Kirk, R.W. (ed). Atualização terapêutica veterinária. São Paulo: *Manole*, 2, 1252-1261
- Nelson, R. W., & Reusch, C. E. (2014). Animal models of disease: classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *Journal of endocrinology*, 222(3), p. 1-9.
- Nelson, R.W. (2001). Medicina interna de pequenos animais. 2. ed. Rio de Janeiro: *Guanabara Koogan*, 535 - 539.
- O'brien, M.A. (2010). Diabetic emergencies in small animals. *Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice*, 40(2), 317-333.
- Pereira, A.S.; Shitsuka, D.M.; Parreira, F.J.; Shitsuka, R (2018) *Metodologia da pesquisa científica*. UFSM, NTE.
- Pöppel, Á. G., & Elizeire, M. B. (2015). Diabetes Mellitus em Cães. In: Jericó, M. M.; Neto, J. P. A.; Kogika, M. M. Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos. *Roca.*, cap 193.
- Pöppel, Á. G., & González, F. H. D. (2018). Aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais da diabetes mellitus em cães. *Acta Scientiae Veterinariae*, 33(1), 33-40.
- Rucinsky, R., Cook, A., Haley, S., Nelson, R., Zoran, D. L., & Poundstone, M. (2010). AAHA Diabetes management guidelines. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 46(3), 215-224.
- Santorio, N. A. (2009). *Diabetes mellitus em cães*. Monografia (Conclusão do curso de Medicina Veterinária). São Paulo: Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, p. 61.
- Spinosa, H. D. S., Górnaiak, S. L., & Bernardi, M. M. (2006). Farmacologia aplicada à medicina veterinária. Rio de Janeiro: *Guanabara Koogan*, 897p.