
CETOACIDOSE DIABÉTICA EM CÃES – REVISÃO DE LITERATURA

DIABETIC KETOACIDOSIS IN DOGS – LITERATURE REVIEW

Taísa Schuartz Saragosa¹

Karina M. Basso²

Mariana Itimura de Camargo³

André Tobias Marques de Mattos⁴

RESUMO

A cetoacidose diabética é a emergência médica mais frequente em cães e gatos diabéticos. Os sinais clínicos inicialmente observados são decorrentes da deficiência absoluta ou relativa de insulina que ocorre no paciente com diabetes melito, como poliúria e polidipsia compensatória, polifagia e perda de peso. Com a evolução do diabetes melito, sem tratamento e/ ou associado à condições de desenvolvimento de resistência à insulina e secreção de hormônios contra-reguladores (glucagon, cortisol, hormônio do crescimento), ocorre o estímulo à cetogênese hepática e produção excessiva de corpos cetônicos. A confirmação de hiperglicemia, glicosúria, cetonemia e cetonúria caracteriza a cetoacidose diabética, ocorrendo acidose metabólica, desidratação e desequilíbrio de eletrólitos. Nesta revisão de literatura estão reunidas informações atualizadas sobre o diagnóstico precoce e tratamento da cetoacidose diabética.

64

Palavras-chave: Cetonúria. Deficiência de insulina. Diabetes melito.

ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis is the most frequent medical emergency in diabetic dogs and cats. The clinical signs initially observed are due to the absolute or relative insulin deficiency that occurs in the patient with diabetes mellitus, such as polyuria and compensatory polydipsia, polyphagia and weight loss. With the evolution of diabetes mellitus, without treatment and / or associated with conditions of development of insulin resistance and secretion of counterregulatory hormones (glucagon, cortisol, growth hormone), the stimulation occurs to hepatic ketogenesis and excessive production of ketone bodies . The confirmation of hyperglycemia, glycosuria, ketonemia and ketonuria characterizes diabetic ketoacidosis, occurring metabolic acidosis, dehydration and electrolyte imbalance. In this literature review are updated information on the early diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis.

Keywords: Ketonuria. Deficiency of insulin. Diabetes mellitus.

¹ Discente do curso de Medicina Veterinária UNIFIL. E-mail: ts.saragosa@gmail.com

² Docente do departamento de Patologia Veterinária UNIFIL

³ Médico veterinário Clínica Santa Clara

⁴ Médico veterinário Clínica Santa Clara

1 INTRODUÇÃO

O diabetes melito (DM) é uma doença endócrina que acomete cães e gatos e apresenta efeitos sistêmicos decorrentes da deficiência de secreção ou resistência à insulina, causando hiperglicemia e glicosúria, com sinais clínicos como poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso (NELSON; COUTO, 2010). Apesar da hiperglicemia persistente, a glicose é subutilizada pelo metabolismo tecidual, assim a demanda energética do organismo leva à uma situação de catabolismo e perda de peso progressivo associado à polifagia (O'BRIEN, 2010).

O DM em pacientes ainda não diagnosticados ou em pacientes tratados de forma inadequada pode evoluir para complicações como a cetoacidose diabética (CAD), uma alteração metabólica secundária ao DM não controlado, caracterizado por hiperglicemia, glicosúria, cetonemia e cetonúria (TILLEY; SMITH JR, 2015). Pacientes em crise cetoacidótica apresentam acidose metabólica, distúrbios eletrolíticos e desidratação grave (NELSON, 2008).

Não é possível prever o tempo entre o desenvolvimento dos sinais clínicos iniciais de DM e a ocorrência da CAD, período que pode levar de dias a meses (NELSON; COUTO, 2010). O objetivo desta revisão de literatura é reunir informações atualizadas sobre o diagnóstico precoce e tratamento da CAD, por ser considerada uma condição grave e potencialmente fatal (VIEIRA, 2012).

2 REVISÃO DE LITERATURA

O diabetes melito (DM) é uma endocrinopatia comum em cães e gatos, causada por uma disfunção das células β das ilhotas pancreáticas que resulta em secreção deficiente de insulina. Os efeitos da hipoinsulinemia são distúrbios no transporte de glicose e conseqüentemente estímulo da gliconeogênese hepática e glicogenólise, que determinam hiperglicemia e glicosúria. Com o DM instalado, o animal passa a apresentar sinais clínicos como poliúria com polidipsia compensatória, polifagia e emagrecimento progressivo (NELSON; COUTO, 2010).

Tem sido observada uma maior ocorrência do DM em animais de companhia, que pode ser atribuída à obesidade, sedentarismo, estresse, maior expectativa de vida, entre outras condições relacionadas ao modo de vida dos animais e seus tutores (PÖPPL; GONZÁLEZ,

2005). Em estudo realizado por Fall et al. (2007), foi verificado que distúrbios endócrinos ou pancreáticos atuam como fatores de risco para o desenvolvimento de DM, sendo a incidência estimada atualmente entre 1:100 e 1:500 (PANCIERA, 1990 apud NELSON, 2008).

A cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação da DM caracterizada por alterações metabólicas com risco de óbito para o paciente, sendo considerada a emergência médica mais comum entre os animais diabéticos (VIEIRA, 2012). Este distúrbio metabólico ocorre secundariamente à deficiência absoluta ou relativa de insulina em cães e gatos diabéticos, resultando em hiperglicemia, glicosúria, cetonemia e cetonúria (TILLEY; SMITH JR, 2015), progredindo para a condição de acidose metabólica, desidratação e desequilíbrio eletrolítico grave (NELSON, 2008). Na maior parte dos casos existe, além da DM, algum outro processo patológico coexistente, como pancreatite, infecções, outras endocrinopatias, que afeta consideravelmente o prognóstico do paciente (O'BRIEN, 2010).

2.1 Predisposição

Entre os cães, as fêmeas inteiras têm chances 1,5 vezes maiores de desenvolver CAD (NELSON, 2008). Em estudo realizado por DUARTE (2012), foi constatado que dos 60 cães atendidos com CAD, 35 eram fêmeas inteiras, e os 25 animais restantes se dividiam entre fêmeas castradas (12) ou machos inteiros (13).

Entre os felinos, os machos apresentam maior predisposição, sendo a incidência de 2:1 entre machos e fêmeas (TILLEY; SMITH JR, 2015). A idade média de cães acometidos pela CAD é de oito anos e dos gatos varia de oito a 12 anos (NELSON; COUTO, 2010).

2.2 Fisiopatogenia

O DM pode ser classificado em tipo 1 e 2 conforme a causa da deficiência de insulina. A DM tipo 1 é caracterizada pela destruição imunomediada das células β pancreáticas e os animais acometidos são dependentes de insulina, é comum em cães, mas sua ocorrência não está totalmente esclarecida em gatos. Animais acometidos pelo DM tipo 2 apresentam deficiência na produção de insulina e resposta tecidual a ação da mesma reduzida, podendo ser insulino dependentes ou não (THRALL et al., 2015).

A classificação em tipos 1 e 2 se sobrepõe à classificação de acordo com a necessidade de tratamento com insulina exógena, sendo o Diabetes melito dependente de insulina (DMDI)

ou Diabetes melito não dependente de insulina (DMNDI). Pacientes diagnosticados com DMNDI estão menos sujeitos ao desenvolvimento de CAD devido à secreção de insulina pelo pâncreas (NELSON, 2008).

A causa do desenvolvimento do DM não é totalmente esclarecida, mas sabe-se que ocorre de forma multifatorial, sendo considerados fatores de risco predisposição genética, obesidade, fármacos, condições de antagonismo à insulina, pancreatite e outras patologias (NELSON; COUTO, 2010).

Cães e gatos atendidos em CAD podem estar em crise devido à DM não diagnosticada ou descompensada por tratamento inadequado, associada à presença de comorbidades que interferem na fisiologia da insulina, como pancreatite, diestro em cadelas, hipertireoidismo, hiperadrenocorticismo, entre outras (PANCIERA, 2007). O tratamento prolongado com corticosteroides predispõe cães e gatos ao desenvolvimento de insulinoresistência, aumentando as chances de ocorrência de CAD (TILLEY; SMITH JR, 2015).

A deficiência de insulina (absoluta ou relativa) impede o consumo de glicose pelos tecidos, permitindo que se acumule na corrente sanguínea (NELSON; COUTO, 2010). A hiperglicemia excede o limiar de filtração renal, que é de 180 a 220 mg/dL no cão e 200 a 320 mg/dL no gato, resultando em glicosúria e diurese osmótica (NELSON, 2008). A polidipsia ocorre para evitar a desidratação e compensar a poliúria. Além disso, o organismo passa a consumir as reservas corporais para compensar a indisponibilidade da glicose, causando catabolismo e emagrecimento (KOENIG, 2013).

A insulina é o hormônio responsável por disponibilizar a glicose sanguínea para o metabolismo celular. A base da fisiopatologia da CAD é a deficiência absoluta ou relativa de insulina (O'BRIEN, 2010), ou seja, sem a ação da insulina o organismo entende que precisa de energia e estabelece formas alternativas de mobilização de glicose, aumentando a gliconeogênese e acelerando a glicogenólise (KOENIG, 2013), conforme demonstrado na Figura 1. Esses mecanismos causam o acúmulo de glicose na corrente sanguínea, resultando em hiperglicemia (MACINTIRE, 1995).

A ocorrência das comorbidades citadas acima estimulam o aumento da secreção dos hormônios chamados contra-regulatórios, como o glucagon, cortisol e hormônio do crescimento, determinando a condição de resistência à insulina, o que piora a hiperglicemia (O'BRIEN, 2010).

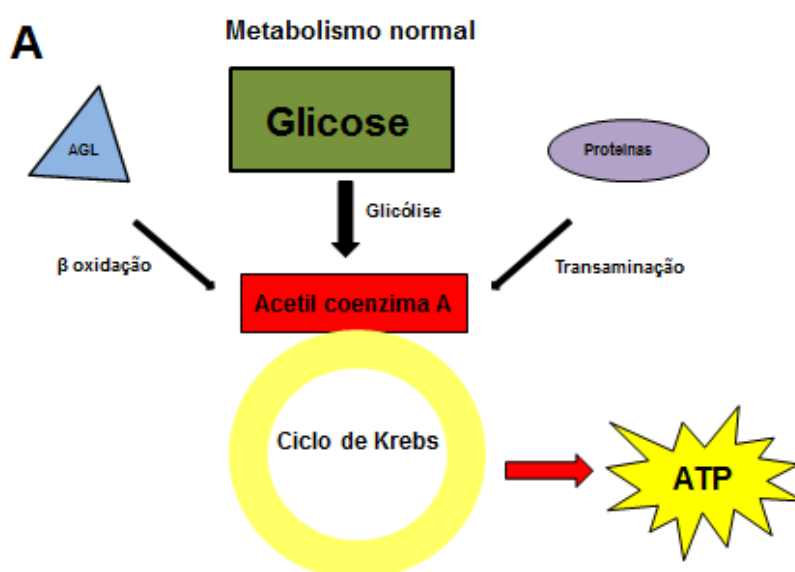
Ao mesmo tempo, as alterações dos hormônios contra reguladores e a deficiência da ação inibidora da insulina na crise cetoacidótica estimulam a lipólise, que aumenta a

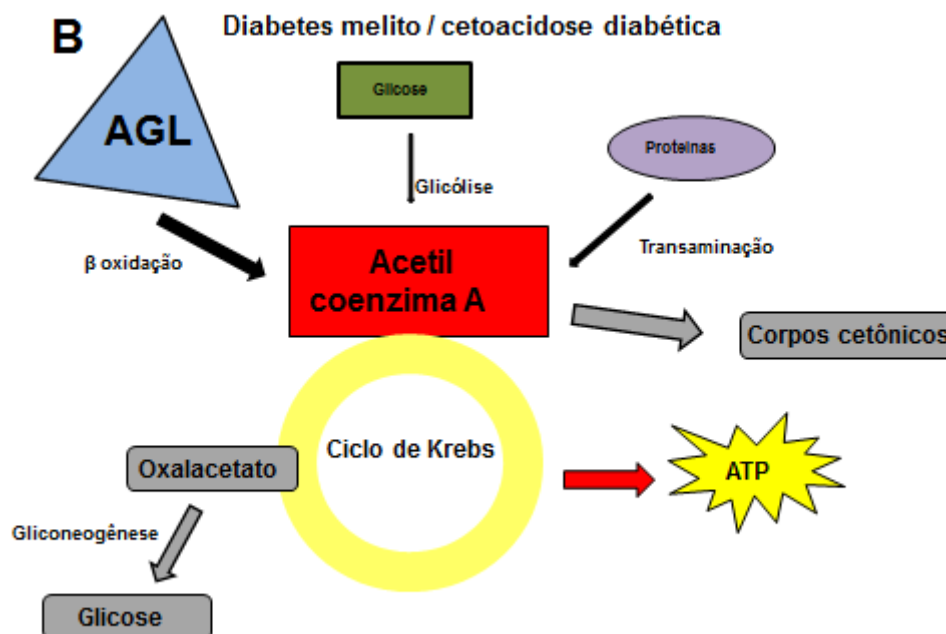
mobilização de ácidos graxos livres (AGL) armazenados no tecido adiposo. No fígado, os AGL são oxidados e geram como metabólitos os chamados corpos cetônicos, principalmente os ácidos β -hidroxibutírico, acetoacético e acetona (DUARTE et al., 2012). A evolução para acidose metabólica é determinada por diversos fatores, porém o componente principal deste quadro é o acúmulo de ácido acetoacético e o ácido β -hidroxibutírico via cetogênese hepática (KOENIG, 2013). Conforme a produção de cetonas aumenta, a capacidade tamponante do bicarbonato sanguíneo se esgota e se instala a acidose metabólica (TILLEY; SMITH JR, 2015).

Quando a concentração de corpos cetônicos ultrapassa o limiar de reabsorção renal, estes passam a ser excretados na urina, piorando a diurese osmótica e a perda de eletrólitos (sódio, potássio e magnésio) (BOYSEN, 2008), causada pela hiperglicemia/glicosúria, resultando em grave desidratação (PANCIERA, 2007). A progressiva desidratação provoca a redução na perfusão tecidual que gera acúmulo de ácido láctico, contribuindo para piora da acidose (MORGADO, 2013).

A desidratação e hipoperfusão renal provocam azotemia pré-renal, e se não corrigida o mais rápido possível pode evoluir para insuficiência renal aguda, com oligúria /anúria (TILLEY; SMITH JR, 2015).

Figura 1 – Representação da proporção de substratos utilizados no metabolismo celular: A) Metabolismo em um animal sadio. B) Metabolismo de uma animal diabético cetoacidótico.





Fonte: Adaptado de Thomovsky (2016).

69

2.3 Sintomatologia

Inicialmente se desenvolvem os sinais clínicos clássicos da DM, como poliúria e polidipsia, polifagia e perda de peso, que muitas vezes são ignorados pelos tutores (NELSON, 2008).

Ao exame físico é comum observar sinais como letargia, fraqueza, êmese, diarreia, distensão abdominal, desidratação, hipotermia, hipotensão e choque (NELSON; COUTO, 2010). Outros achados dependerão dos distúrbios concomitantes e da gravidade da crise cetoacidótica (NELSON, 2008). Em alguns casos, os animais podem apresentar hálito cetônico e alterações respiratórias compensatórias (padrão respiratório Kussmaul) (VIEIRA, 2012).

2.4 Diagnóstico

Para confirmar o diagnóstico de CAD deve-se verificar a ocorrência de hiperglicemia, cetonemia/cetonúria e acidose metabólica (NELSON; COUTO, 2010). A avaliação clínica do

paciente determinará se o protocolo terapêutico pode ser ambulatorial ou se existe a necessidade de terapia hospitalar (PANCIERA, 2007).

Os exames indicados para confirmar a CAD e avaliar a gravidade do quadro incluem glicemia, hemogasometria, urinálise, hemograma, uréia e creatinina sérica e eletrocardiograma. Estes resultados permitem a melhor escolha do plano terapêutico a ser instituído (NELSON, 2008).

Os valores de glicemia nesses pacientes apresentam-se acima de 300 mg/dL, porém casos mais graves podem ter valores superiores à 500 mg/dL (VIEIRA, 2012).

A hemogasometria demonstra acidose metabólica secundária à elevação dos corpos cetônicos, condição caracterizada por concentrações pH abaixo de 7,35 e bicarbonato abaixo de 15 mEq/L (O'BRIEN, 2010). Pode ocorrer alcalose respiratória compensatória (DUARTE et al., 2012).

Hiponatremia, hipocloremia, hipocalemia e hipofosfatemia são alterações eletrolíticas comuns identificadas em pacientes com CAD (TILLEY; SMITH JR, 2015). A hipocalemia é o distúrbio eletrolítico mais importante, pois ocorrem perdas pela diurese osmótica e através de vômitos, sendo a reposição indicada para valores abaixo de 2,5 mEq, antes ou juntamente com o tratamento com insulina (VIEIRA, 2012). No momento do atendimento inicial os níveis de potássio podem estar aparentemente normais, devido à hipoinsulinemia e alteração renal, com grave depleção após a instituição do tratamento (DUARTE et al., 2012).

A urinálise é geralmente realizada através de tiras reagentes e pode apontar glicosúria, cetonúria, piúria, densidade maior que 1.030. Porém este método não detecta concentrações de β -hidroxibutirato, ou seja, apenas o ácido acetoacético e a acetona são mensurados (MACINTIRE, 1995). Adicionando algumas gotas de peróxido de hidrogênio à amostra de urina, o β -hidroxibutirato será convertido em ácido acetoacético permitindo a detecção pelo reagente (VIEIRA, 2102). Os resultados referentes à presença de corpos cetônicos na urina devem ser analisados com cuidado. Uma vez que, em pacientes em CAD, a cetona produzida em maior proporção é o β -hidroxibutirato (78% do total de corpos cetônicos), e apenas o ácido acetoacético (20%) e a acetona (2%) são identificados pela metodologia usual, a hiperketonemia pode ser subestimada, atrapalhando a conduta do médico veterinário (THRALL et al., 2015).

O hemograma normalmente revela hemoconcentração, indicando desidratação, ou anemia arregenerativa e trombocitose. Pode ocorrer leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda naqueles pacientes que apresentem processos inflamatórios associados. Corpúsculos

de Heinz podem ser observados e estão relacionados à cetonemia. O eletrocardiograma permite observar arritmias que ocorrem devido aos distúrbios eletrolíticos, principalmente hipocalcemia /hipercalcemia (VIEIRA, 2012).

Aumento de enzimas hepáticas (ALT e FA), amilase, lipase, colesterol, creatinina e uréia também são alterações séricas normalmente observadas (TILLEY; SMITH JR, 2015).

2.5 Tratamento

O atendimento do paciente cetoacidótico caracteriza uma emergência e este deve ser submetido à um plano terapêutico rigoroso pois observam-se sinais sistêmicos da doença (NELSON, 2008).

Segundo O'Brien (2010), o tratamento dos animais em CAD tem cinco objetivos: corrigir a perda de água e eletrólitos; corrigir a acidose; instituir a terapia insulínica para estabilizar a glicemia e suprimir a lipólise, a cetogênese e a gliconeogênese; reestabelecer a alimentação espontânea do animal e verificar a presença de comorbidades ou fatores que possam ter desencadeado a crise.

71

2.5.1 Fluidoterapia

A medida terapêutica inicial deve ser a fluidoterapia. Reestabelecer a volemia do paciente permite uma melhor perfusão tecidual, especialmente a perfusão renal. A correção do balanço hídrico também auxilia na redução da concentração da glicose sanguínea (TILLEY; SMITH JR, 2015).

A maioria de cães e gatos em CAD apresentam hiponatremia, portanto a fluido de escolha é o NaCl 0,9% suplementado com potássio. O volume inicialmente administrado deve ser adequado ao grau de desidratação e necessidades de manutenção do animal, em geral utiliza-se de 1,5 a 2 vezes a taxa de manutenção (60 a 100mL/kg) a cada 24 horas (NELSON, 2008). Hidratação, diurese, episódios de vômito e diarreia devem ser periodicamente avaliados para que sejam feitos os ajustes na taxa de fluidoterapia (NELSON; COUTO, 2010).

2.5.2 Suplementação de potássio

Em quadros de CAD, cães e gatos geralmente apresentam hipocalemia ou ainda níveis normais de potássio, porém o início do tratamento desencadeia alguns mecanismos que levam ao desenvolvimento da hipocalemia (BOYSEN, 2008). A reidratação promove a diluição das concentrações séricas de potássio, a correção da acidose estimula o influxo celular do potássio e ocorre a captação celular do potássio mediada pela ação da terapia insulínica, além das perdas urinárias. Devido a todos estes mecanismos, a depleção de potássio se torna preocupante e a reposição é indicada, inicialmente com 40mEq/L (TILLEY; SMITH JR, 2015). A administração de potássio somente não deve ser realizada em pacientes com hipercalemia por insuficiência renal em anúria/ oligúria (NELSON, 2008).

2.5.3 Suplementação de fosfato

Antes do tratamento os animais tendem a apresentar concentrações normais ou diminuídas de fósforo, mas sua concentração pode ser reduzida pelos mecanismos de diluição, influxo celular pela ação da insulina e perdas renais e do trato gastrointestinal (NELSON; COUTO, 2010).

Níveis de fósforo abaixo de 1,5mg/dL são críticos e podem afetar os sistemas hematológico e neuromuscular, resultando em anemia hemolítica aguda, fraqueza e ataxia (O'BRIEN, 2010).

A suplementação é realizada por via intravenosa na dose de 0,01 a 0,03 mmol de fosfato/kg/h em fluido sem cálcio. Se a função renal do paciente se encontrar alterada, a reposição de fósforo não deve ser iniciada (VIEIRA, 2012).

2.5.4 Terapia com bicarbonato

A necessidade de administração de bicarbonato deve ser cuidadosamente avaliada de acordo com a clínica do animal e os resultados laboratoriais (NELSON; COUTO, 2010).

A administração de bicarbonato é indicada em pacientes que apresentarem pH sanguíneo inferior a 7,0 ou bicarbonato plasmático abaixo de 11mEq/L para correção lenta do pH até o valor crítico de 12 mEq/L, seguindo a fórmula: mEq bicarbonato = peso (kg) x 0,3 x déficit de base. O valor do déficit de base é obtido subtraindo o bicarbonato do paciente do

valor normal de bicarbonato. Apenas metade da dose calculada deve ser administrada lentamente pela via intravenosa e antes de qualquer suplementação adicional a hemogasometria deve ser reavaliada (TILLEY; SMITH JR, 2015).

Segundo Thomovsky (2016), se os rins do paciente estiverem aptos à exercer a função de reabsorver o bicarbonato e excretar as cetonas, a terapia com bicarbonato exógeno não é necessária.

2.5.5 Insulinoterapia

A insulina é fundamental no tratamento da CAD, pois sem a mesma a cetonemia não é resolvida (O'BRIEN, 2010). Em pacientes que apresentem hipotensão é indicado adiar em uma ou duas horas o início do tratamento com insulina, pois a administração de insulina antes do reestabelecimento da volemia induz à perda de água do espaço intravascular, agravando a hipotensão (PANCIERA, 2007).

Nas primeiras aplicações, até a estabilização da glicemia e ajuste da dose para o animal, a insulina cristalina regular de ação rápida é a mais recomendada (O'BRIEN, 2010). O ideal é que a insulina reduza a glicemia lentamente, numa taxa de aproximadamente 50mg/dL a cada hora, até o intervalo de 200-250 mg/dL. A glicemia é aferida a cada hora para acompanhar a redução gradual e identificar a possibilidade de ajuste da dose (BOYSEN, 2008).

Os protocolos de insulinoterapia para tratamento do estado cetoacidótico conhecidos são: intramuscular/ subcutâneo intermitente em baixa dose, infusão contínua em baixa dose e via intramuscular / subcutânea intermitente com alta dose (NELSON; COUTO, 2010), e serão descritos a seguir:

1. Regime intramuscular/ subcutânea intermitente com baixa dose de insulina: utiliza-se uma dose inicial de insulina regular cristalina de 0,2 UI/kg seguida de doses de 0,1UI/kg a cada hora pela via intramuscular. Quando a glicemia chegar a valores próximos de 250mg/dL, as aplicações de insulina podem ser espaçadas, a cada quatro a seis horas pela via intramuscular ou a cada seis a oito horas pela via subcutânea, com dose inicial de 0,1 - 0,3 UI/kg, associando-se a infusão intravenosa de solução de dextrose a 5% para evitar hipoglicemia.
2. Técnica de infusão constante de baixa dose de insulina: a solução para infusão é preparada adicionando-se a uma solução salina 0,9% de 250 mL 2,2 UI/kg para cães

ou 1,1 UI/kg para gatos. Como a insulina se adere à superfície do plástico, 50 mL da solução preparada devem ser descartados antes de administrar ao animal. A velocidade de infusão inicial é de 10 mL por hora e deve ser ajustada conforme os valores de glicemia, mensurados de hora em hora (tabela 1), em um acesso separado daquele utilizado para a fluidoterapia. Ao se aproximar de 250 mg/dL de glicemia, a infusão contínua pode ser substituída por aplicações intramusculares ou subcutâneas, conforme protocolo anterior.

3. Via intramuscular/ subcutânea com alta dose de insulina: a primeira aplicação de insulina cristalina regular é realizada via intramuscular na dose de 0,25 UI/kg, sendo repetida a cada quatro horas. Com o animal hidratado as aplicações podem ser por via subcutânea em intervalos de seis a oito horas. Essa técnica reduz a glicemia mais rapidamente, mas apresenta maior risco de causar hipoglicemia.

Tabela 1 - Modelo de protocolo de infusão contínua de insulina regular no tratamento da cetoacidose diabética.

Glicemia	Fluidoterapia suplementada com dextrose	Taxa de infusão de insulina (mL/h)
Acima 250	Não	10
200 – 250	2,5% dextrose	7
150 – 200	2,5% dextrose	5
100 – 150	5% dextrose	5
Abaixo de 100	5% dextrose	Não

Fonte: Thomovsky (2016).

Em geral a hiperglicemia é satisfatoriamente corrigida em um período de 12 horas, mas a cetose pode levar até 72 horas para total correção (NELSON; COUTO, 2010).

A troca para a insulina de ação lenta (NPH, lenta, PZI) deve ser realizada quando o animal estiver estável, hidratado, sem alterações eletrolíticas e se alimentando voluntariamente (BOYSEN, 2008). A dose é a mesma que estava sendo usada para a insulina regular, mas ajustes devem ser feitos avaliando a resposta do animal e os valores de glicemia obtidos (NELSON, 2008).

Para monitorar o controle glicêmico do paciente e avaliar a necessidade de ajuste da dose de insulina utiliza-se a dosagem de frutossamina. Frutossaminas são proteínas séricas que se ligam a glicose irreversivelmente sem depender da ação da insulina, portanto sua dosagem permite avaliar os níveis de glicose das últimas duas a três semanas. Altos níveis de frutossamina estão diretamente relacionados à altos níveis de glicose sanguínea (BELTRAME et al., 2015). O controle da glicemia é considerado satisfatório quando a dosagem de frutossamina se encontrar entre 475 e 550 $\mu\text{mol/L}$, e excelente quando ficar abaixo de 400 $\mu\text{mol/L}$ (NELSON, 2008).

3 CONCLUSÃO

Mesmo com o monitoramento constante e o tratamento correto a CAD ainda é um desafio para o médico veterinário, considerando que a taxa de mortalidade varia de 25% a 30% dos animais atendidos em crise cetoacidótica (MACINTIRE, 1995). O rápido reconhecimento do paciente em crise e o tratamento dos distúrbios concomitantes são de suma importância na recuperação bem sucedida do paciente com CAD (NELSON, 2008).

75

REFERÊNCIAS

BELTRAME, O. C.; LOCATELLI-DITTRICH, R.; LASKOSKI, L. M.; PATRICIO, L. F. L.; MEDEIROS, N. C.; KOCH, M. O. Hemoglobina glicada e frutossamina em cães com Diabetes mellitus. **Ciência Animal Brasileira**, [s.l.], v. 16, n. 4, p. 548-552. 2015.

BOYSEN, S. R. Fluid and Electrolyte Therapy in Endocrine Disorders: Diabetes Mellitus and Hypoadrenocorticism. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, [s.l.], v. 38, p. 699-717. 2008.

BRESCIANI, F.; PIETRA, M.; CORRADINI, S.; GIUNTI, M.; FRACASSI, F. Accuracy of capillary blood 3- β -hydroxybutyrate determination for the detection and treatment of canine diabetic ketoacidosis. **Journal of Veterinary Science**, [s.l.], v. 15, n. 2, p. 309-316. 2014.

CHRISTOPHER, M. M. Hematologic complications of Diabetes mellitus. **Veterinary Clinics of North America: Small animal practice**, [s.l.], v. 25, n. 3, p. 625-637. 1995.

CRIVELENTI, L. Z.; BORIN, S.; BRUM, A. M.; TINUCCI-COSTA, M. Cetoacidose diabética canina. **Ciência Rural**, Santa Maria, 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782010000100039. Acesso em: 17 set. 2017.

DI TOMMASO, M.; ASTE, G.; ROCCONI, F.; GUGLIELMINI, C.; BOARI, A. Evaluation of a Portable Meter to Measure Ketonemia and Comparison with Ketonuria for the Diagnosis of Canine Diabetic Ketoacidosis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [s.l.], v. 23, n. 3, p. 466-471. 2009.

DUARTE, R.; SIMÕES, D. M. N.; KANAYAMA, K. K.; KOGIKA, M. M. Acid-base abnormalities in dogs with diabetic ketoacidosis: a prospective study of 60 cases. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, [s.l.], v. 49, n. 4, p. 325-332. 2012.

FALL, T.; HAMLIN, H. H.; HEDHAMMAR, A.; KÄMPE, O.; EGENVALL, A. Diabetes Mellitus in a Population of a 180.000 Insured Dogs: Incidence, Survival, and Breed Distribution. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [s.l.], v. 21, n. 6, p. 1209-1216. 2007.

KOENIG, A. Endocrine Emergencies in dogs and Cats. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, [s.l.], v. 43, n. 4, p. 869-897. 2013.

MACINTIRE, D. K. Emergency therapy of diabetic crises: insulin overdose, diabetic ketoacidosis, and hiperosmolar coma. **Veterinary Clinics of North America: Small animal practice**, [s.l.], v. 25, n. 3, p. 639-650. 1995.

MORGADO, C. D. J. **Cetoacidose diabética em animais de companhia**: um estudo retrospectivo de 15 casos clínicos. 2013. 86 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade de Trás-Os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal, 2013.

76

NELSON, R. W. Diabete melito. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. v.2. Cap. 153, p. 1516-1539.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Alterações Endócrinas do Pâncreas. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. Cap. 52, p. 765-811.

NICHOLS, R.; CRENSHAW, K. L. Complications and Concurrent Disease Associated with diabetic ketoacidosis and other severe forms of Diabetes mellitus. **Veterinary Clinics of North America: Small animal practice**, [s.l.], v. 25, n. 3, p. 617-624, 1995.

O'BRIEN, M. A. Diabetic Emergencies in Small Animals. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, [s.l.], v. 40, n. 2, p. 317-333, 2010.

PANCIERA, D. L. Fluidoterapia nos distúrbios endócrinos e metabólicos. In: DIBARTOLA, S. P. **Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2007. Cap. 20, p. 461-472.

PÖPPL, A. G.; GONZÁLEZ, F. H. D. Aspectos epidemiológicos e clínico laboratoriais da Diabetes Mellitus em cães. **Acta Scientiae Veterinariae**, [s.l.], v. 33, n.1, p. 33-40, 2005.

THOMOVSKY, E. Fluid and Electrolyte Therapy in Diabetic Ketoacidosis. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, [s.l.], v. 47, n. 2, p. 491-503, 2016.

THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; CAMPBELL, T. W. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

TILLEY, L. P.; SMITH JR, F. W. K. **Consulta Veterinária em 5 minutos – Espécies canina e felina**. 5 ed. Barueri – SP: Manole, 2015.

VIEIRA, A. B. Crise cetoacidótica. In: RABELO, R. C. **Emergências de pequenos animais: condutas clínicas e cirúrgicas no paciente grave**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. Cap. 90, p. 1194-1201.

WEISS, D. J.; WARDROP, K. J. **Schalm's Veterinary Hematology**. 6. ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2010.