pubvet
MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
ISSN 1982-1263
https://doi.org/10.31533/pubvet.v13n3a296.1-7

Cetoacidose diabética: Revisão de literatura

Luciana Wolfran[1], Mônica Kanashiro Oyafuso[2], Sílvia Cristina Osaki[3]

[1]Médica Veterinária Residente no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná, Setor Palotina – PR Brasil.
[2]Professora da Universidade Federal do Paraná, Departamento de Ciências Veterinárias – Setor Palotina. PR Brasil.
[3] Professora da Universidade Federal do Paraná, Departamento de Ciências Veterinárias– Setor Palotina. PR Brasil.
**Autor para correspondência, E-mail: lucianawolfran@gmail.com*

Resumo. A cetoacidose diabética é definida como uma grave alteração metabólica, caracterizada pela tríade de hiperglicemia persistente, acidose metabólica e hipercetonemia associada à cetonúria. Ocorre frequentemente em pacientes com diabetes que possuem quantidade insuficiente de insulina, rotineiramente pacientes diabéticos não diagnosticados ou que sofreram omissão de terapia insulínica. O diagnóstico e tratamento da cetoacidose podem ser desafiadores. Diante da importância e aumento dos casos de cetoacidose diabética em cães e gatos, essa revisão tem como objetivo auxiliar o médico veterinário e estudantes de medicina veterinária na compreensão da fisiopatogenia, diagnóstico e tratamento.

Palavras chave: acidose, cetose, diabetes, hemogasometria

Diabetic Ketoacidosis: Review

Abstract. Diabetic ketoacidosis is defined as a severe metabolic alteration, characterized by the triad of persistent hyperglycemia, metabolic acidosis and hyperketonemia associated with ketonuria. It often occurs in diabetes patientes who have insufficient insulin, routinely undiagnosed diabetic patients or those who have omission in insulin therapy. The diagnosis and treatment of ketoacidosis could be challenging. In view of the importance and increase of cases of ketoacidoses diabetes in dogs and cats, the aims of this review is to assist the veterinarian and veterinary medicine students to understand the pathophysiology, diagnosis and treatment.

Keywords: acidosis, ketosis, diabetes, hemogasometry

Cetoacidosis Diabética: Revisión

Resumen. La cetoacidosis diabética se define como una grave alteración metabólica, caracterizada por la tríada de hiperglucemia persistente, acidosis metabólica e hipercetonemia asociada a la cetonuria. Ocurre frecuentemente en pacientes con diabetes donde hay una cantidad insuficiente de insulina, rutinariamente pacientes diabéticos no diagnosticados o que han sufrido omisión de terapia insulínica. El diagnóstico y el tratamiento de la cetoacidosis pueden ser desafiantes. Ante la importancia y el aumento de los casos en los últimos años, esta revisión tiene como objetivo contribuir, ayudando al médico veterinario y estudiantes de medicina veterinaria en la comprensión de las alteraciones, diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: acidosis, cetosis, diabetes, hemogasometría

Introdução

A *Diabetes mellitus* (DM) é definida como um grupo de doenças metabólicas caracterizada pelo aumento de glicose sanguínea devido a deficiências na produção e/ou na ação da insulina (AMA, 2014). Em pequenos animais, é considerada uma das endocrinopatias mais frequentes (Nelson & Couto, 2015). Nas últimas décadas o número de animais acometidos pela doença tem aumentado, podendo ter correlação com a maior ocorrência dos fatores predisponentes como a idade avançada e inatividade física (Reusch, 2010),

Dentre as complicações da DM, a cetoacidose diabética (CAD) é a mais importante e grave. Considerada uma emergência médica e potencialmente fatal, a cetoacidose diabética é caracterizada por alterações metabólicas agudas e extremas, como a hiperglicemia, acidose metabólica, cetonemia e desidratação (Ettinger & Feldman, 2004; Feldman, 1997; Hume et al., 2006; Nelson & Couto, 2015). Ocorre frequentemente em pacientes com diabetes onde há uma quantidade insuficiente de insulina, rotineiramente pacientes diabéticos não diagnosticados ou que sofreram omissão de terapia insulínica (Ettinger & Feldman, 2004). Estudos indicam que cerca de 15% dos cães com *Diabetes mellitus* desenvolvem CAD (Hess et al., 2000); enquanto que na espécie felina, a cetoacidose diabética ocorre em aproximadamente, 1 a 37% dos felinos diabéticos (Rand & Marshall, 2005).

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão sobre cetoacidose diabética em cães e gatos, descrevendo sua fisiopatogenia, sinais clínicos, diagnóstico, tratamento e prognóstico, visando auxiliar médicos veterinários e estudantes na compreensão das alterações e auxiliar da conduta médica.

Fisiopatologia

A cetoacidose diabética é definida como uma grave alteração metabólica, caracterizada pela tríade de hiperglicemia persistente, acidose metabólica e hipercetonemia associada à cetonúria (Feldman, 1997; Reusch, 2010). A alteração ocorre por consequência de uma deficiência relativa ou absoluta de insulina, juntamente com o aumento da concentração de hormônios diabetogênicos ou hiperglicemiantes (Boag, 2012; Reusch, 2010). Animais que estão fazendo uso de insulinoterapia podem desenvolver a complicação devido à concomitante resistência insulínica dos mesmos. Condições subjacentes, como pancreatite e doença renal crônica estão relacionadas com casos de deficiência relativa de insulina (Nelson & Couto, 2015). A pancreatite é a doença concomitante mais comum em pacientes com *Diabetes mellitus* e CAD (Durocher et al., 2008; Hume et al., 2006; Sears et al., 2012). Um estudo realizado por Bolton et al. (2016), sugeriu que 73% dos pacientes em CAD apresentaram evidências de lesões pancreáticas. Em outro estudo realizado por O'Neill et al. (2012) todos os pacientes em CAD apresentavam doenças concomitantes, destes 77% apresentavam sinais de doença pancreática. Ainda não se sabe ao certo, se a pancreatite é uma causa ou consequência da DM.

Em condições fisiológicas normais, em episódios de hiperglicemia as células β das ilhotas pancreáticas secretarem insulina. A insulina por sua vez, promove a captação de glicose e a formação de glicogênio, a captação de aminoácidos e a síntese de proteínas, assim como a captação de ácidos graxos e a síntese de gordura. Na ausência de insulina, é estimulada a secreção do glucagon, dificultando a entrada de glicose nas células musculares e adiposas, levando a uma hiperglicemia. De maneira compensatória, ocorre a lipólise caracterizada pela quebra de triglicérides em ácidos graxos livres e glicerol. A gliconeogênese hepática também é motivada pelo aumento das concentrações séricas de glucagon e pela hipoinsulinemia (Feldman, 1997). Os ácidos graxos livres produzidos pela lipólise são utilizados nos tecidos periféricos como substrato energético e podem também ser convertida em acil-CoA que é oxidada a acetil-coenzima A (acetil-CoA), pelo fígado. Desta maneira, em situações de hipoinsulinemia, a acetil-CoA é condensada em acetoacetil-CoA, formando o ácido acetoacético, que é reduzido a ácido β- hidroxibutírico ou origina a acetona. Devido à falta de tamponamento dos sistemas ocorrido na CAD, pela liberação exacerbada de íons gerada durante a produção patológica de corpos cetônicos, a presença dos ácidos acetoacético e β-hidroxibutírico resultam na cetose e acidose metabólica (Boysen, 2008). A hiperglicemia leva à diurese osmótica por ultrapassar a capacidade de reabsorção de glicose pelos rins, resultando em glicosúria, juntamente, ocorre uma intensa perda hídrica e de eletrólitos como sódio, potássio, magnésio, cálcio e fosfato (Feldman, 1997; O'Brien, 2010). A hipo-insulinemia também é responsável pela desidratação e perdas de eletrólitos, pois aumenta a excreção dos mesmos pelos túbulos renais (Nelson & Couto, 2015). A cetonemia provoca o agravamento

do quadro clínico do paciente, pois os corpos cetônicos estimulam os centros quimiorreceptores nervosos, induzindo náusea, anorexia, êmese e dor abdominal (Boysen, 2008).

Sinais clínicos

O tempo entre o reconhecimento da diabetes pelo proprietário e o desenvolvimento da CAD faz com que as alterações de histórico e exame físico sejam variáveis. Alterações como a poliúria, polifagia, polidpsia e a perda de peso são vistos inicialmente; porém, podem não ser percebidas pelo proprietário (Nelson & Couto, 2015). A perda de peso é mais comumente observada em cães do que em gatos (Greco, 2006). Se os sinais clássicos da diabetes não forem investigados e sinais mais graves como catarata e fraqueza dos membros pélvicos não desenvolverem, os animais tendem a manifestar os sinais sistêmicos da doença como letargia, vômito, fraqueza e anorexia à medida que a cetonemia e a acidose metabólica progredirem (Nelson & Couto, 2015). De maneira geral, os animais em CAD apresentam-se em choque (Greco, 2006). Em quadros de acidose metabólica, a hiperventilação pode estar presente, secundária à respiração de *Kussmaul*, descrita como uma respiração lenta e profunda (Feldman, 1997; Reusch, 2010). Os animais podem apresentar prostração sem quaisquer alterações neurológicas (Boag, 2012), perante a desidratação, choque, acidose grave e hiperglicemia (Reusch, 2010). Na espécie felina podem estar presentes sinais de neuropatia diabética, como fraqueza nos membros pélvicos, ataxia e postura plantígrada. Em cães, a neuropatia diabética é rara (Nelson & Couto, 2015).

Em felinos com CAD a icterícia é um sinal clínico frequente, devido à lipidose hepática grave ou neoplasia pancreática (Reusch, 2010). Esta é uma condição grave que pode levar à morte se não for tratada de forma correta (Catchpole et al., 2005; Nelson & Couto, 2015). A hepatomegalia também pode estar presente nesses casos (Nelson & Couto, 2015; Reusch, 2010).

Diagnóstico

Baseado na anamnese, alterações clínicas e em exames laboratoriais, o diagnóstico da CAD pode ser desafiador devido aos fatores precipitantes da crise metabólica (Feldman et al., 2014; O'Brien, 2010). Qualquer paciente com suspeita de cetoacidose diabética deve passar por uma investigação minuciosa, que inclui hemograma completo, perfil bioquímico, eletrólitos, hemogasometria, urinálise e urocultura (Kerl, 2001). Exames radiográficos e ultrassonografia são importantes a fim de reunir informações para uma subsequente terapia (Foster & McGarry, 1983). Entre as alterações laboratoriais, a hiperglicemia, a glicosúria e a cetonúria, associadas à acidose metabólica, primordialmente confirmam o diagnóstico (Duarte et al., 2002; Macintire et al., 2002).

Cães e gatos em CAD apresentam valores de glicemia extremamente elevados (em média de 500 mg/dL), variando entre concentrações de 200 mg/dL e 1000 mg/dL, causando síndrome hiperosmolar. A concentração de glicemia pode variar em função do grau de desidratação e da taxa de filtração glomerular, parâmetros que estão relacionados à CAD (Feldman et al., 2014). A urinálise é um importante método diagnóstico na CAD devido à presença de glicosúria e cetonúria. A presença de cetonúria determina a cetose diabética ou a CAD, os quais devem ser diferenciados por outros meios de diagnóstico (Feldman et al., 2014). A urocultura é indicada devido à alta incidência de infecção urinária em animais diabéticos (Boag, 2012).

As fitas reagentes utilizadas para mensurar os corpos cetônicos na urina são utilizadas frequentemente. Porém, apesar de habitual, este método apenas mensura o aceto-acetato e acetona na urina, e não o ácido β-hidroxibutírico, que é o principal corpo cetônico produzido nos pacientes em CAD (Puliyel, 2003). Dessa forma, a alta concentração cetônica pode ser subestimada ou não detectada (Tommaso et al., 2009). No hemograma, o hematócrito pode estar elevado devido à desidratação. Anemia também pode estar presente, mais comumente encontrada em gatos, devido à suscetibilidade de formação de corpúsculos de Heinz. Acredita-se também que as cetonas têm poder oxidativo nas hemoglobinas felinas (Christopher et al., 1995). Em um estudo realizado por Hume et al. (2006), 50% dos cães apresentavam anemia não regenerativa, neutrofilia e trombocitose. Leucocitose é comumente encontrando em gatos (Bruskiewicz et al., 1997).

A acidose metabólica, compatível com pH sanguíneo menor que 7,3 e concentração de bicarbonato de sódio menor que 15 mmol/L, deve ser diagnosticada através da hemogasometria (Macintire, 2006).

As alterações eletrolíticas frequentemente encontradas são a hiponatremia, hipocalcemia, hipocloremia e hipomagnesemia. A hipocalemia acontece principalmente em gatos, espécie em que observamos fraqueza (Duarte et al., 2012). As concentrações séricas de sódio, potássio e fosfato são variáveis e dependentes de fatores como êmese e ingestão hídrica reduzida pela depressão mental e anorexia (Bruyette, 1997). Devido à hipovolemia, que causa diminuição da perfusão hepática e dano hepatocelular, pode haver aumento das enzimas alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (*FA*), na análise bioquímica de cães (Kerl, 2001). O aumento das transaminases também pode ser observado em gatos, principalmente naqueles em lipidose hepática segundária (Ettinger & Feldman, 2004).

Tratamento

Os principais objetivos do tratamento da cetoacidose diabética são a correção do volume intravascular, diminuição das concentrações de glicose sanguínea, correção da desidratação e do desequilíbrio eletrolítico e ácido-básico e tratamento dos fatores precipitantes e infecções secundárias (Boysen, 2008). Assim, a fluidoterapia e a terapia com insulina são os pilares do tratamento da cetoacidose (O'Brien, 2010). A estabilização do paciente é prioridade e a fluidoterapia deve ser iniciada enquanto se aguarda pela confirmação das análises sanguíneas (Boag, 2012; Feldman et al., 2014).

A correção de fluidos é necessária para garantir o débito cardíaco, a pressão sanguínea e a perfusão dos tecidos (Nelson & Couto, 2015). A fluidoterapia também auxilia na diminuição da glicemia por diluição e aumentando a taxa de filtração glomerular, corrige a hiponatremia e hipocloremia (Kerl, 2001; Panciera, 2006); além de diminuir a secreção de hormônios hiperglicemiantes (Ettinger & Feldman, 2004; Vargas, 2008). Estudos recentes destacaram a redução nos valores de glicemia dos pacientes após a fluidoterapia e recuperação da desidratação grave (Sears et al., 2012; Walsh et al., 2016). De acordo com Vargas (2008) uma resposta deficiente à insulinoterapia pode ser decorrente de uma reposição de fluido inadequada. O fluido de escolha inicial é a solução de cloreto de sódio a 0,9%, que devido à sua maior concentração de sódio, é capaz de tratar a hiponatremia frequentemente observadoa em pacientes com CAD (Kerl, 2001; Nelson & Couto, 2015; Vargas, 2008). Entretanto, devido ao aumento de cloreto e a falta de um tampão, podem levar ao um quadro de acidose metabólica hiperclorêmica nos pacientes em CAD, os quais já estão em acidose metabólica, devido à produção de cetonas (Chua et al., 2012). Portanto, o uso de cristaloides balanceados com um tampão, como solução de ringer lactato também é recomendado (Chua et al., 2012; O'Brien, 2010). De acordo com Baral & Little (2012), a solução de ringer é ideal quando o protocolo de insulinoterapia é iniciado, por ser uma solução fluida não acidificada, e conter pequenas quantidades de potássio e magnésio, que geralmente estão deficientes no paciente em CAD. O volume dos fluidos a administrar deve incluir o grau de desidratação, as necessidades de manutenção durante as primeiras 24 horas e as perdas por vômito e diarreia. Porém, é necessário avaliar o grau de choque, as alterações eletrolíticas, a concentração de proteínas plasmáticas e a presença ou ausência de insuficiência cardíaca para determinar o volume e taxa inicial de administração dos fluidos (Boag, 2012).

Durante o tratamento da CAD é imprescindível uma adequada monitoração para garantir uma fluidoterapia adequada e eficaz. Em felinos, existe a dificuldade de avaliar a gravidade da hipoperfusão ao exame físico e os mesmos toleram menos as taxas de fluidoterapia elevadas, quando comparados aos cães; por este motivo, é necessária uma abordagem e monitorização mais cuidadosa (Boag, 2012). Durante a fluidoterapia, corrigem-se os desequilíbrios eletrolíticos, conforme as necessidades. Os principais eletrólitos que devem ser corrigidos são sódio, potássio e fósforo e a suplementação deve sempre considerar a função renal. A hiponatremia é corrigida pela fluidoterapia inicial com solução de NaCl 0,9% (Feldman et al., 2014).

A maioria dos pacientes em CAD tem déficit total de potássio, e a suplementação deve ser realizada, com exceção dos oligúricos e anúricos (Macintire, 2006; Vargas, 2008). Os níveis séricos devem ser avaliados durante a terapia, visto que as há risco de hipocalemia devido à reidratação, a correção da acidose, insulinoterapia (o potássio volta para o meio intracelular) e devida a perdas urinárias (Nelson & Couto, 2015). Ettinger & Feldman (2004) alegam que a hipocalemia é a alteração eletrolítica mais comum e importante na CAD. Animais em CAD podem ter os níveis séricos de fósforo normais ou diminuídos. A suplementação deve ser de acordo com as necessidades, em casos de concentração sérica

menor que 1,5 mg/dL, e quando não possível a dosagem, inicia-se a terapia na presença de sinais clínicos como fraqueza, ataxia, convulsão, anemia hemolítica (Feldman et al., 2014). A avaliação do estado geral do paciente, juntamente com a concentração de CO_2 venoso total ou valor de bicarbonato deve ser utilizada para julgar a necessidade de suplementação com bicarbonato no tratamento de CAD (Nelson & Couto, 2015). O uso de bicarbonato de sódio é controverso, considerando as possíveis complicações decorrentes da sua suplementação. Em geral, a acidose metabólica é resolvida quando a terapia da CAD é apropriada, sem a necessidade do uso de bicarbonato (Boysen, 2008; Macintire, 2006). A insulinoterapia, por sua vez, é indispensável na manutenção do paciente com CAD. O uso de insulina é necessário para interromper a cetogênese, aumentar o metabolismo dos corpos cetônicos, diminuir gliconeogênese e promover a utilização de glicose (Chiasson et al., 2003; Kitabchi et al., 2001; Panciera, 2006).

O tratamento retardatário da insulinoterapia é indicado, para permitir os benefícios primários da fluidoterapia. Levando em consideração os níveis de eletrólitos, pode-se estipular a dose inicial de insulina e a terapia deve-se iniciar em um tempo aproximado de quatro horas após o início da fluidoterapia (Nelson & Couto, 2015). No entanto, o estudo de DiFazio & Fletcher (2016) confrontam a recomendação da insulinoterapia tardia no tratamento. Em seu estudo observaram uma resolução mais rápida da CAD com o uso precoce de terapia com insulina, sem diferença significativa nas taxas de complicações. Os autores correlacionaram o fato a uma influência satisfatória da insulina na interrupção da cetogênese. Entretanto, o uso rápido da insulina não diminuiu o tempo de hospitalização dos pacientes. Todavia, mais estudos são necessários para concluir se o uso precoce da insulina é benéfico, visto todas as alterações hemodinâmicas que os pacientes em CAD se encontram.

O indicado é uma preparação de insulina que tenha rápido início de ação e curta duração do efeito, para ajustar a dose e a frequência de acordo com a necessidade do cão, ou do gato (Nelson & Couto, 2015). Assim diversos autores concordam que a insulina regular é a insulina de escolha no tratamento da CAD, pois a mesma também é benéfica redução das alterações bioquímicas da enfermidade (De Causmaecker et al., 2009; Hume et al., 2006; Macintire, 2006). Mais recentemente, análogos de insulina, como a insulina lispro e a insulina asparte foram avaliadas no tratamento de cães em CAD e apresentaram bons resultados, revelando que ambos os fármacos podem ser uma alternativa viável para a insulina regular (Sears et al., 2012; Walsh et al., 2016). Lispro insulina e asparte não foram testados em felinos.

O objetivo de qualquer regime de insulina é manter a concentração sérica de glicose entre 100 a 250 g/dL. A frequência do monitoramento de glicose no sangue depende do protocolo de insulina iniciado (Thomovsky, 2017). As técnicas de administração de insulina incluem aplicações subcutânea, intramuscular e intravenosa. De acordo com Nelson & Couto (2015) todas as vias de administração de insulina são eficazes, o prognóstico depende da terapêutica bem-sucedida dos distúrbios associados à CAD, independe da via de aplicação da insulina.

Prognóstico

O prognóstico da CAD é sempre reservado, e a alta letalidade está associada a doenças que incitaram o desenvolvimento da CAD (Feldman et al., 2014; O'Brien, 2010). De Causmaecker et al. (2009) associaram o óbito em animais cetoacidóticos à acidose metabólica, doenças subjacentes severas e os desafios do tratamento. Aproximadamente, 70% dos pacientes em quadros de cetoacidose diabética se recuperam. O tempo médio de hospitalização varia em média de sete a 10 dias e a recidiva é de 7% nos cães e 40% nos gatos (Torrente & Bosch, 2012).

Referências bibliográficas

AMA. (2014). *Standards of medical care in diabetes*. USA: American Diabetes Association.

Baral, R. M. & Little, S. E. (2012). Endocrinology. In S. E. Little (Ed.), *The cat* (pp. 547-641). Missouri, USA: Elselvier Saunders.

Boag, A. K. (2012). Ketoacidosis. In C. T. Mooney & M. E. Peterson (Eds.), *Manual of canine and feline endocrionology* (pp. 251-258). Gloucester: BSAVA.

Bolton, T. A., Cook, A., Steiner, J. M. & Fosgate, G. T. (2016). Pancreatic lipase immunoreactivity in serum of dogs with diabetic ketoacidosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine,* 30(4):958-963.

Boysen, S. R. (2008). Fluid and electrolyte therapy in endocrine disorders: diabetes *mellitus* and hypoadrenocorticism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice,* 38(3):699-717.

Bruskiewicz, K. A., Nelson, R. W., Feldman, E. C. & Griffey, S. M. (1997). Diabetic ketosis and ketoacidosis in cats: 42 cases (1980-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association,* 211(2):188-192.

Bruyette, D. S. (1997). *Diabetic ketoacidosis.* Paper presented at the Seminars in veterinary medicine and surgery (small animal), Orlando, USA.

Catchpole, B., Ristic, J. M., Fleeman, L. M. & Davison, L. J. (2005). Canine diabetes mellitus: can old dogs teach us new tricks? *Diabetologia,* 48(10):1948-1956.

Chiasson, J.-L., Aris-Jilwan, N., Bélanger, R., Bertrand, S., Beauregard, H., Ékoé, J.-M., . . . Havrankova, J. (2003). Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Cmaj,* 168(7):859-866.

Christopher, M. M., Broussard, J. D. & Peterson, M. E. (1995). Heinz body formation associated with ketoacidosis in diabetic cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine,* 9(1):24-31.

Chua, H.-R., Venkatesh, B., Stachowski, E., Schneider, A. G., Perkins, K., Ladanyi, S., . . . Bellomo, R. (2012). Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *Journal of Critical Care,* 27(2):138-145.

De Causmaecker, V., Daminet, S. & Paepe, D. (2009). Diabetes ketoacidosis and diabetes ketosis in 54 dogs: a retrospective study. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift,* 78327-337.

DiFazio, J. & Fletcher, D. J. (2016). Retrospective comparison of early-versus late-insulin therapy regarding effect on time to resolution of diabetic ketosis and ketoacidosis in dogs and cats: 60 cases (2003–2013). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care,* 26(1):108-115.

Duarte, R., Simoes, D. M. N., Franchini, M. L., Marquezi, M. L., Ikesaki, J. H. & Kogika, M. M. (2002). Accuracy of serum β-hydroxybutyrate measurements for the diagnosis of diabetic ketoacidosis in 116 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine,* 16(4):411-417.

Duarte, R., Simões, D. M. N., Kanayama, K. K. & Kogika, M. M. (2012). Acid-base abnormalities in dogs with diabetic ketoacidosis: a prospective study of 60 cases. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science,* 49(4):325-332.

Durocher, L. L., Hinchcliff, K. W., DiBartola, S. P. & Johnson, S. E. (2008). Acid-base and hormonal abnormalities in dogs with naturally occurring diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association,* 232(9):1310-1320.

Ettinger, S. & Feldman, E. (2004). *Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Feldman, E. C. (1997). *Tratado de medicina interna veterinária* (Vol. 3).

Feldman, E. C., Nelson, R. W., Reusch, C. & Scott-Moncrieff, J. C. (2014). *Canine and feline endocrinology*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences.

Foster, D. W. & McGarry, J. D. (1983). The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *New England Journal of Medicine,* 309(3):159-169.

Greco, D. S. (2006). Pediatric endocrinology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice,* 36549-556.

Hess, R. S., Kass, P. H. & Ward, C. R. (2000). Breed distribution of dogs with diabetes mellitus admitted to a tertiary care facility. *Journal of the American Veterinary Medical Association,* 216(9):1414-1417.

Hume, D. Z., Drobatz, K. J. & Hess, R. S. (2006). Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis: 127 dogs (1993–2003). *Journal of Veterinary Internal Medicine,* 20(3):547-555.

Kerl, M. E. (2001). Diabetic ketoacidosis: pathophysiology and clinical and laboratory presentation. *Compendium,* 23(3):220-228.

Kitabchi, A. E., Umpierrez, G. E., Murphy, M. B., Barrett, E. J., Kreisberg, R. A., Malone, J. I. & Wall, B. M. (2001). Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 24(1):131-153.

Macintire, D. K. (2006). Endocrine and metabolic emergencies. In D. K. Macintire, K. J. Drobatz, S. C. Haskins & W. D. Saxon (Eds.), *Manual of small animal emergency and critical care medicine* (pp. 300-308). Iowa, USA: Blackwell Publishing.

Macintire, D. K., Boudreaux, M. K., West, G. D., Bourne, C., Wright, J. C. & Conrad, P. A. (2002). *Babesia gibsoni* infection among dogs in the southeastern United States. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220(3):325-329.

Nelson, R. W. & Couto, C. G. (2015). *Medicina interna de pequenos animais*. Amsterdan: Elsevier Editora.

O'Brien, M. A. (2010). Diabetic emergencies in small animals. *Veterinary Clinics Small Animal*, 40317-333.

O'Neill, S., Drobatz, K., Satyaraj, E. & Hess, R. (2012). Evaluation of cytokines and hormones in dogs before and after treatment of diabetic ketoacidosis and in uncomplicated diabetes mellitus. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 148(3-4):276-283.

Panciera, D. L. (2006). Fluid therapy in endocrine and metabolic disorders. In D. S. (Ed.), *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders* (pp. 478-489). St. Louis, Missouri, USA: Elsevier.

Puliyel, J. M. (2003). Osmotonicity of acetoacetate: possible implications for cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Medical Science Monitor*, 9(4):130-133.

Rand, J. S. & Marshall, R. D. (2005). Diabetes mellitus in cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 35(1):211-224.

Reusch, C. (2010). Feline diabetes. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (pp. 1796-1816). St Louis, USA: Saunders.

Sears, K. W., Drobatz, K. J. & Hess, R. S. (2012). Use of lispro insulin for treatment of diabetic ketoacidosis in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22(2):211-218.

Thomovsky, E. (2017). Fluid and electrolyte therapy in diabetic ketoacidosis. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 47(2):491-503.

Tommaso, M. D., Aste, G., Rocconi, F., Guglielmini, C. & Boari, A. (2009). Evaluation of a portable meter to measure ketonemia and comparison with ketonuria for the diagnosis of canine diabetic ketoacidosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(3):466-471.

Torrente, C. & Bosch, L. (2012). *Medicina de urgência en pequeños animales*. Zaragoza, Espanha: Servet.

Vargas, A. M. (2008). Emergências endócrinas. In M. M. Santos & F. S. Fragata (Eds.), *Emergência e terapia intensiva veterinária em pequenos animais – Base para o atendimento hospitalar* (pp. 348-356). São Paulo, Brasil: Editora Roca.

Walsh, E. S., Drobatz, K. J. & Hess, R. S. (2016). Use of intravenous insulin aspart for treatment of naturally occurring diabetic ketoacidosis in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 26(1):101-107.

Recebido: 13 de fevereiro, 2019.
Aprovado: 4 de março, 2019.
Publicado: 27 de março, 2019.

Licenciamento: Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.