

MARCELA CAZAGRANDE SALVADOR

## **Cetoacidose diabética em pequenos animais**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de Médico Veterinário.

Preceptor: Prof. Ass. Dr. Luiz Henrique de Araújo Machado

Botucatu  
2011

MARCELA CAZAGRANDE SALVADOR

## **Cetoacidose diabética em pequenos animais**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de Médico Veterinário.

Área de concentração: Clínica Médica de Pequenos Animais

Preceptor: Prof. Ass. Dr. Luiz Henrique de Araújo Machado

Coordenador de Estágios: Prof. Dra. Jane Megid

Botucatu  
2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE

Salvador, Marcela Cazagrande.

Cetoacidose diabética em pequenos animais / Marcela Cazagrande Salvador  
– Botucatu : [s.n.], 2011

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina Veterinária) -  
Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia  
Orientador: Luiz Henrique de Araújo Machado  
Capes: 50500007

1. Veterinária de pequenos animais - Doenças. 2. Diabetes. 3. Insulina.

Palavras-chave: Cães; Cetoacidose Diabética; Diabetes *Mellitus*; Gatos.

## RESUMO

A cetoacidose diabética (CAD) é uma das complicações mais comuns da Diabetes *Mellitus* (DM) em pequenos animais (SILVA, 2006). Trata-se de uma desordem metabólica aguda, potencialmente fatal, tanto em humanos quanto em caninos e felinos com DM (BRUYETTE, 1997), estando associada, preferencialmente, a diabéticos insulino-dependentes (CHASTAIN, 1981; HUME et al., 2006). A CAD é uma emergência médica caracterizada por alterações metabólicas extremas, incluindo hiperglicemia, acidose metabólica, cetonemia, desidratação e perda de eletrólitos (MACINTIRE, 2006) e seu diagnóstico pode ser estabelecido basicamente através da detecção de cetonúria e de acidose metabólica (NELSON, 2009). Os objetivos primários do tratamento da CAD são a restauração do volume intravascular, correção da desidratação e dos distúrbios ácido-base e eletrolíticos e redução das concentrações de glicose sanguínea (BOYSEN, 2008). O sucesso do tratamento depende do estado clínico no momento do diagnóstico e da instituição de terapia apropriada às condições de cada paciente (CHASTAIN, 1981).

Palavras-chave: cães; gatos; diabetes *mellitus*; cetoacidose diabética.

## **ABSTRACT**

Diabetic ketoacidosis (DKA) is one of the most serious complications of Diabetes *Mellitus* (DM) in small animals (SILVA, 2006). It is an acute metabolic disorder, potentially fatal, both in humans and in dogs and cats with DM (BRUYETTE, 1997), being related, mostly, to insulin-dependent diabetics (CHASTAIN, 1981; HUME et al., 2006). DKA is a medical emergency characterized by extreme metabolic abnormalities, including hyperglycemia, metabolic acidosis, ketonemia, dehydration and electrolyte loss (MACINTIRE, 2006) and its diagnosis may be established basically by the detection of ketonuria and metabolic acidosis (NELSON, 2009). The primary purposes of the treatment of DKA are intravascular volume restoration, dehydration, acid-base and electrolyte's imbalances correction and blood glucose concentration reduction (BOYSEN, 2008). The treatment's success depends of the clinical status at the time of diagnosis and of the introduction of an appropriate therapy to the conditions of each patient (CHASTAIN, 1981).

Key-words: dogs; cats; diabetes *mellitus*; diabetic ketoacidosis.

## SUMÁRIO

Resumo .....	03
<i>Abstract</i> .....	04
<b>1</b> Introdução .....	06
<b>2</b> Patogenia .....	08
<b>3</b> Sinais Clínicos .....	11
<b>4</b> Diagnóstico .....	11
<b>5</b> Tratamento .....	14
<b>6</b> Prognóstico .....	18
<b>7</b> Conclusão .....	18
<b>8</b> Referências Bibliográficas .....	19

## 1 INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* (diabetes, do grego: “sifão” ou “fluxo através de”; *mellitus*, do latim: “mel”) encontra-se entre as endocrinopatias mais comuns na clínica de pequenos animais. A doença caracteriza-se pela hiperglicemia resultante de uma deficiência na secreção de insulina ou da sua incapacidade em exercer seus efeitos metabólicos (NELSON, 2009).

A etiologia da DM nos pequenos animais ainda não foi completamente elucidada, mas os agentes etiológicos são multifatoriais. Dentre os mais comuns podem ser citados a predisposição genética, pancreatite, distúrbios imunomediados, período de estro e fatores de resistência à insulina, como obesidade, hipercortisolismo e infecções (NOGUEIRA, 2008). A incidência da DM em cães e gatos é similar, variando entre 1:100 e 1:500. Ocorre mais frequentemente em cães e gatos idosos, com um pico de incidência entre sete a nove anos. Nos cães as fêmeas são cerca de duas vezes mais afetadas que os machos, enquanto nos gatos ocorre predominantemente nos machos castrados (NELSON, 2005).

De acordo com a deficiência relativa ou absoluta e primária ou secundária de insulina, a DM pode ser classificada em três tipos:

1. Diabetes *mellitus* dependente de insulina (DMDI, também denominada tipo I), que ocorre quando há destruição das células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas com perda progressiva e eventualmente completa da secreção de insulina. O paciente terá que receber obrigatoriamente terapia com insulina pelo resto de sua vida, uma vez que a destruição das células  $\beta$  é irreversível. A maior parte dos cães diabéticos é insulino-dependente, porém muitos gatos não podem ser classificados claramente por portadores de DMDI. Em muitos casos, esta determinação só é possível mediante triagem terapêutica e dietética (NELSON, 2009).

2. Diabetes *mellitus* não dependente de insulina (DMNDI, ou tipo II) que é caracterizada por resistência insulínica e/ou por células  $\beta$  disfuncionais, ou seja, a secreção de insulina pode estar elevada, baixa ou normal, mas não é suficiente para superar a resistência à insulina nos tecidos. O reconhecimento clínico da

DMNDI é muito raro no cão e é mais comum em gatos pela deposição de substâncias amilóides no pâncreas, caracterizada por caráter hereditário (NELSON, 2009).

3. Diabetes *mellitus* tipo III é secundário a outra doença primária ou a uma terapia que induza resistência à insulina. Em cães as causas mais comuns são: pancreatite, hiperadrenocorticismo, e administração de progestágenos; já em gatos em pode-se citar o hipertireoidismo, a acromegalia e a pancreatite (NELSON, 2009).

A suspeita diagnóstica de DM é baseada nos sinais clínicos clássicos de poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso e quando há presença de persistente hiperglicemia com o paciente em jejum (acima de 180-220 mg/dL em cães e acima de 200-280 mg/dL em gatos) e glicosúria. O exame de urina e a dosagem da concentração de glicose sanguínea são imperativos para o diagnóstico de diabetes *mellitus*. Os demais exames complementares são úteis para identificar distúrbios eletrolíticos, ácido-básicos e identificar doenças concomitantes que podem vir a complicar o manejo da DM (NELSON, 2009).

Antes de estipular um tratamento adequado para a diabetes *mellitus* é preciso avaliar o paciente clinicamente e por meio de exames complementares. O tratamento consiste em uma série de medidas que podem ser adotadas em conjunto ou separadamente, de acordo com o estado geral do animal (NOGUEIRA, 2008), mas fundamenta-se basicamente em insulinoterapia, manejo dietético (dieta a base de fibras), atividade física constante e administração de hipoglicemiantes orais, que são mais efetivos para gatos diabéticos do que para os cães com DM (NELSON, 2005).

Eventualmente, alguns animais diabéticos não diagnosticados ou, menos frequentemente, animais diagnosticados que não recebem dose adequada de insulina (em conjunto com processos infecciosos, inflamatórios ou distúrbio hormonal resistente a insulina), podem evoluir para um quadro de cetoacidose diabética (NELSON, 2009).

## 2 PATOGENIA

A cetoacidose diabética (CAD) é uma das complicações mais comuns da diabetes *mellitus* em pequenos animais (SILVA, 2006). É uma emergência médica, potencialmente fatal, caracterizada por alterações metabólicas agudas e extremas, incluindo hiperglicemia, acidose metabólica, cetonemia, desidratação e perda de eletrólitos (MACINTIRE, 2006).

Até 1920, ano em que foi descoberta a insulina, muitos animais morriam de cetoacidose diabética. Atualmente, o índice de mortalidade ainda é inaceitavelmente elevado. Em pacientes humanos a taxa de mortalidade é ainda de 1 a 19%. Já em cães, a mortalidade decorrente da CAD é de aproximadamente 30% a 40% (FELDMAN & NELSON, 2004; MACINTIRE, 1993). Estudos apontam que, de cada duzentos cães diabéticos, um desenvolve CAD, enquanto que nos gatos essa proporção é de oitocentos para um (BRUYETTE, 1997).

A CAD está associada, preferencialmente, a animais diabéticos insulino-dependentes (CHASTAIN, 1981; HUME et al., 2006), com idade entre cinco e doze anos de idade, diagnosticados entre os oito a nove anos, em média (DUARTE et al., 2002; HUME et al., 2006), sendo duas vezes mais frequente em fêmeas que em machos (DUARTE et al., 2002). Um estudo retrospectivo feito por HUME et al. (2006) mostrou que, de 127 caninos cetoacidóticos, a maioria (21%) era constituída de cães sem raça definida, seguida pelas raças Poodle miniatura e toy (16%), Rottweiler (6%) e Yorkshire Terrier (5%). Animais diabéticos submetidos à condições de estresse têm maior chance de desenvolver cetoacidose diabética (MACINTIRE, 2006).

A deficiência de insulina e a resistência insulínica, juntamente com o aumento na concentração de hormônios diabetogênicos circulantes (catecolaminas, glucagon, cortisol e hormônio do crescimento), têm papel crítico na estimulação da cetogênese (NELSON, 2009). Em condições fisiológicas normais, a hiperglicemia estimula as células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas a secretarem insulina, que age promovendo a captação de glicose e a formação de glicogênio, a captação de aminoácidos e a síntese de proteínas, bem como a captação de ácidos graxos e a síntese de gordura. A ausência de insulina efetiva

estimula a secreção de glucagon e diminui a entrada de glicose nas células musculares e adiposas, causando hiperglicemia. De maneira compensatória, ocorre quebra de triglicérides em ácidos graxos livres e glicerol (fenômeno conhecido como lipólise e que é inibido pela ação da insulina). O glicerol fornece o esqueleto carbônico para a síntese de glicose no processo denominado gliconeogênese, que ocorre no fígado e é especificamente estimulado pelo aumento das concentrações séricas de glucagon e pela hipoinsulinemia (FELDMAN & NELSON, 2004).

Como a insulina também atua como hormônio anabólico, o aumento da concentração sérica de glucagon e a diminuição da concentração de insulina promovem também o catabolismo protéico e a redução da síntese de proteínas, promovendo o aumento dos aminoácidos circulantes que servem como substrato para a gliconeogênese hepática. Outros hormônios contra-reguladores contribuem para a fisiopatogenia da CAD, primariamente, por promoverem antagonismo à ação da insulina em tecidos periféricos e também por estimularem a glicogenólise. Atribui-se, assim, o desenvolvimento da hiperglicemia ao aumento da gliconeogênese e glicogenólise hepáticas e ao uso inadequado de glicose pelos tecidos periféricos (FELDMAN & NELSON, 2004).

A lipólise ocorre por intermédio da enzima lipase-hormônio-sensível, cuja ação também é estimulada pelo aumento na relação glucagon:insulina. Os ácidos graxos livres produzidos pela lipólise são utilizados nos tecidos periféricos como substrato energético e, dependendo de sua concentração plasmática, também são assimilados pelo fígado, onde são convertidos em acil-CoA que é oxidada a acetil-CoA. Em condições de hipoinsulinemia a acetil-CoA é condensada em acetoacetil-CoA, formando o ácido acetoacético, que é reduzido a ácido  $\beta$ -hidroxibutírico na presença de NADH, ou sofre descarboxilação espontânea dando origem a acetona, que é quimicamente neutra (ao contrário das outras duas cetonas, que são ácidos orgânicos) (BOYSEN, 2008).

Em pH fisiológico os ácidos acetoacético e  $\beta$ -hidroxibutírico se dissociam e os íons hidrogênio resultantes são tamponados, principalmente pelo bicarbonato plasmático. Entretanto, a carga de íons hidrogênio gerada durante a produção

patológica de corpos cetônicos que ocorre na CAD rapidamente esgota a capacidade dos sistemas de tamponamento, resultando em cetose e acidose metabólica. A acidose metabólica é multifatorial, porém o maior componente está na produção dos ácidos  $\beta$ -hidroxibutírico e acetoacético. A cetonemia contribui ainda para o agravamento do quadro clínico do paciente, pois os corpos cetônicos estimulam os centros quimiorreceptores nervosos, induzindo náusea, anorexia, vômito e dor abdominal (BOYSEN, 2008).

As cetonas se acumulam no espaço extracelular, de modo que a quantidade pode ultrapassar o limiar tubular renal de reabsorção total, o que faz com que elas sejam lançadas na urina, contribuindo para a diurese osmótica já causada pela glicosúria (que ocorre quando a concentração de glicose sérica excede o limiar de 180mg/dL) e aumentando a excreção de eletrólitos (como potássio, sódio, cloro e fósforo) pela urina. A deficiência de insulina, por si só, também contribui para perda renal excessiva de eletrólitos e água (NELSON, 2009).

A perda de água pela urina e as perdas adicionais por vômito e hiperventilação contribuem para o desenvolvimento da desidratação. A redução do volume intravascular reduz a taxa de filtração glomerular, o que favorece ainda mais o acúmulo de corpos cetônicos e glicose no sangue. A hipovolemia grave associada à acidose metabólica e a doenças concomitantes contribuem para o desenvolvimento de uma insuficiência renal aguda, por necrose tubular aguda isquêmica, e choque durante o desenvolvimento da CAD, dificultando o tratamento e piorando o prognóstico do paciente (FELDMAN & NELSON, 2004; NELSON, 2009).

Os fatores precipitantes da cetoacidose diabética podem ser de natureza infecciosa ou serem provocados por pancreatite aguda, administração de medicamentos diabetogênicos, hiperadrenocorticismos, desidratação, anorexia (CHASTAIN, 1981), insulinite imunomediada, amiloidose nas ilhotas pancreáticas, acromegalia (nos gatos), estresse, gravidez, doença renal, obesidade e tratamento insulínico interrompido ou inadequado às condições do paciente (DUARTE et al., 2002).

### 3 SINAIS CLÍNICOS

As manifestações clínicas são importantes para a diferenciação do paciente cetoacidótico do não cetótico (sem cetonúria e cetonemia) e do cetoacidótico sadio (cetonúria e cetonemia presentes, porém sem sinais clínicos), visto que os últimos não precisam de um tratamento intensivo (FELDMAN & NELSON, 2004).

Os achados, por ocasião do exame físico do cão e do gato diabético, dependerão da presença e da gravidade da CAD. No paciente cetoacidótico é comum encontrarmos anorexia, adipsia, depressão, êmese, diarreia, taquipnéia (na tentativa de aumentar o pH sanguíneo), dor abdominal, devido à ocorrência concomitante de pancreatite, distensão abdominal, (FELDMAN & NELSON, 2004), desidratação, pirexia e, em casos mais avançados, hálito cetônico, alterações respiratórias compensatórias (diante da acidose intensa observa-se, em alguns pacientes, a respiração de Kussmaul) e alterações no sistema nervoso central, desde sonolência, torpor, confusão mental até coma profundo. Aproximadamente 25-30% dos gatos diabéticos podem apresentar icterícia resultante de hemólise, lipidose hepática ou obstrução biliar decorrente de pancreatite, além de postura plantígrada (sinal de neuropatia diabética) e pelagem escamosa. Em casos de acromegalia, os gatos apresentam uma face larga, espaços interdentais diminuídos e estridor respiratório. É comum ocorrer cardiomiopatia concomitantemente, evidenciada por sopro sistólico, ritmo de galope ou sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva (MACINTIRE, 2006).

### 4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito baseando-se na anamnese, sinais clínicos e alterações laboratoriais. Na anamnese as queixas principais são, com frequência, anorexia, depressão e êmese, precedidas de polifagia, polidipsia, poliúria e perda de peso, sinais clínicos característicos de diabetes *mellitus* (VARGAS, 2008). Dentre as alterações laboratoriais, a hiperglicemia, a glicosúria e a cetonúria, na presença de

acidose metabólica, basicamente confirmam o diagnóstico (DUARTE et al., 2002; MACINTIRE, 2006).

A hiperglicemia pode ser revelada através de mensurações em um glicosímetro portátil, (NOGUEIRA, 2008), ou pela presença de glicosúria na urinálise. Em gatos é comum ocorrer uma hiperglicemia induzida por estresse, de modo que a concentração de glicose sanguínea chega a atingir o valor de 300 mg/dL. Nesses casos a glicosúria pode estar presente, mas geralmente não ocorre. A dosagem da concentração de frutossamina sérica é uma ferramenta que diferencia a hiperglicemia em animais estressados de animais verdadeiramente hiperglicêmicos. No caso de dúvida, o gato ou cão “estressado” pode ser mandado para casa, com instruções para o proprietário controlar a concentração de glicose urinária com o paciente no ambiente doméstico “não estressado” (NELSON, 2009).

Em pequenos animais, o grau de cetonemia é tradicionalmente avaliado por testes semiquantitativos que estimam a concentração de ácido acetacético na urina. Esses testes, baseados na reação com nitroprussiato, não são capazes de detectar a presença de ácido  $\beta$ -hidroxibutírico, o predominante corpo cetônico produzido na CAD. A razão ácido  $\beta$ -hidroxibutírico:ácido acetoacético é de 3:1 em pacientes cetoacidóticos, chegando a razões de 20:1 em processos mais graves (DUARTE et al., 2002). Dessa forma, dois pontos negativos devem ser ressaltados em relação à dosagem de corpos cetônicos urinários: hipercetonemia intensa pode ser subestimada ou não detectada (DI TOMMASO et al., 2009), assim como pacientes em cetose diabética, os quais não necessitariam de terapias agressivas, podem ser erroneamente diagnosticados como cetoacidóticos (DUARTE et al., 2002). Por essas razões, métodos de dosagem de ácido  $\beta$ -hidroxibutírico sanguíneo são, atualmente, preferidos aos testes urinários ou sanguíneos de detecção do ácido acetoacético para o diagnóstico e a monitoração da CAD em humanos) e pequenos animais (DUARTE et al., 2002). Estudo complementar realizado por DI TOMMASO et al. (2009) demonstrou eficiência equivalente nas dosagens sanguíneas de ácido  $\beta$ -hidroxibutírico por meio de sensor portátil. Salienta-se, no entanto, que esse dado deve ser sempre associado

aos sinais clínicos do paciente para se estabelecer o diagnóstico da CAD (DUARTE et al., 2002).

A acidose metabólica, por sua vez, pode ser diagnosticada através da hemogasometria, que revela o valor do pH sanguíneo menor que 7.35, a concentração de bicarbonato plasmático menor que 15 mEq/L e a tensão de dióxido de carbono (TCO<sub>2</sub>) menor que 12 mEq/L (MACINTIRE, 2006). O paciente cetoacidótico pode eventualmente apresentar somente acidemia, ou seja, só o pH sanguíneo diminuído (DUARTE et al., 2002).

No hemograma pode estar presente a elevação do hematócrito, refletindo o quadro de hemoconcentração e hipovolemia, secundárias à desidratação. Também secundária à desidratação, é comum observar-se azotemia pré-renal, que resulta em uma elevação do BUN (Blood Urea Nitrogen – compostos nitrogenados sanguíneos) e da creatinina sérica. Outro achado comum é a leucocitose neutrofílica (MACINTIRE, 2006; NELSON, 2009).

Pode também haver aumento na concentração de colesterol e de triglicérides, podendo ser resultado da acentuada lipólise, de hipercortisolismo ou de pancreatite. As concentrações séricas de sódio, potássio e fosfato mostram muitas variações e são dependentes, além dos fatores já descritos, de vômitos frequentes, ingestão hídrica reduzida pela depressão mental e anorexia (BRUYETTE, 1997). Os distúrbios eletrolíticos mais comumente encontrados são a hiponatremia, hipocalcemia, hipocloremia, e hipomagnesemia. Na presença de hipocalemia, que ocorre principalmente em gatos, observa-se fraqueza, ventroflexão do pescoço e, em casos mais graves, paralisia dos músculos respiratórios e arritmias cardíacas. A hipofosfatemia tem uma patogenia semelhante a da hipocalemia; valores de fosfato menores que 1,5 mg/dL causam hipóxia tecidual, hemólise, fraqueza muscular, convulsões e coma (SILVA, 2006).

Na urinálise, além de glicosúria e cetonúria é comum se observar densidade urinária baixa devido à diurese osmótica. Também se sugere realizar um exame ultrassonográfico do abdômen, onde é possível detectar a presença de doenças intercorrentes, principalmente pancreatite e hiperadrenocorticismismo (NELSON, 2009).

## 5 TRATAMENTO

Os objetivos primários do tratamento da cetoacidose diabética são a restauração do volume intravascular, correção da desidratação e dos distúrbios eletrolíticos e ácido-base, redução das concentrações de glicose sanguínea e tratamento dos fatores precipitantes e dos distúrbios gastrointestinais (BOYSEN, 2008). O sucesso do tratamento depende do estado clínico no momento do diagnóstico e da instituição de terapia adequada às condições de cada paciente (CHASTAIN, 1981).

A fluidoterapia deve ser o primeiro passo e é considerada o componente mais importante no tratamento da CAD, pois falhas na redução dos níveis glicêmicos estão mais relacionadas à reposição inadequada de fluidos do que à administração insuficiente de insulina. Repor o déficit de fluido é essencial para garantir o débito cardíaco e melhorar a perfusão renal, o que facilita a excreção de glicose pela urina, além de reduzir a secreção de hormônios do estresse (VARGAS, 2008). As soluções de Ringer com Lactato e NaCl 0,9% podem ser utilizadas, entretanto o fluido de escolha é a solução salina a 0,9%, pois, mesmo o lactato sendo um precursor do bicarbonato, sua metabolização ocorre no fígado pela mesma via utilizada para a metabolização dos corpos cetônicos. Por isso a capacidade hepática de metabolizar o lactato está prejudicada, o que resulta na eliminação renal do lactato. Em razão da carga aniônica negativa do lactato, este promove, ao ser eliminado, a perda renal de cargas positivas, como sódio e potássio (MACINTIRE, 1993).

A velocidade de infusão depende do grau de desidratação. Na ausência de insuficiência cardíaca ou insuficiência renal anúrica ou oligúrica, recomenda-se a administração de 15-20 mL/kg/h ou 20% do déficit de fluido calculado na primeira hora de terapia, seguido de 30% do cálculo nas próximas quatro a cinco horas. Os 50% restantes devem ser administrados nas 18 horas seguintes, de modo que o déficit seja completamente corrigido em 24 horas (BOYSEN, 2008).

Em casos de hiperosmolaridade, pode-se optar pela solução de NaCl a 0,45%. Concentrações de glicose sérica superiores a 500 mg/dL representam alto potencial à insuficiência renal aguda, fazendo-se necessário o emprego de

fluidoterapia agressiva e monitoração do débito urinário (CHASTAIN, 1981). Fluidoterapia de manutenção deve ser instituída após a correção da hipovolemia, baseada no peso corpóreo e nas perdas futuras (  $[(\text{Peso (kg)} \times 30) + 70]$  ) (BOYSEN, 2008).

Outro ponto fundamental no tratamento da CAD é a terapia insulínica para redução da hiperglicemia, sendo o ideal a utilização de insulinas de rápida ação. Nesse caso, a insulina regular cristalina (insulina R) é a terapia de escolha. A meia-vida da insulina R, administrada pela via intramuscular, é de duas horas, portanto, baixas doses podem ser utilizadas como método efetivo e seguro no tratamento da CAD. A dose inicial é de 0,2 U/kg por via intramuscular e depois de 0,1 U/kg por via intramuscular a cada hora até que a glicemia atinja um valor menor que 250 mg/dL. Então, substitui-se a aplicação de insulina regular na mesma dose para o subcutâneo a cada quatro a seis horas ou, se o estado de hidratação estiver adequado, a cada seis a oito horas (NELSON, 2009).

Para controle da efetividade da terapia, o declínio da glicemia deve ser gradual, preferencialmente 50-75 mg/dL/h, até que a concentração de glicose sanguínea seja menor que 250 mg/dL. Se a redução glicêmica for muito inferior ao esperado, é necessário certificar-se da via de administração, da dose e se a insulina está viável. Cuidados adicionais devem ser tomados em animais muito obesos, pois pode haver demora na ação da insulina devido à dificuldade de acesso desta aos receptores. Quando a glicemia for reduzida a 250 mg/dL o regime de administração de insulina R, a cada hora, é descontinuado, alterando a dose para 0,1-0,3 U/kg, e uma solução de dextrose a 5% deve ser empregada, pois esta ajuda a minimizar os problemas com a hipoglicemia (NELSON, 2009).

Outro protocolo de insulino terapia em paciente com CAD sugere uma dose inicial de 0,2 U/kg, via intramuscular, seguida de 0,1 U/kg de hora em hora ou em infusões de baixas doses de 0,05 a 0,1 U/kg/h, em solução de NaCl a 0,9%, até se reduzir a glicemia a valores inferiores a 250 mg/dL. Depois, a insulina regular deve ser administrada na dose de 0,1 a 0,4 U/kg, via subcutânea, a cada seis a oito horas. O tratamento da CAD com infusão contínua de baixas doses de insulina regular por via intravascular é realizado com sucesso em humanos e caninos

cetoacidóticos (HUME et al., 2006). Esse protocolo permite que a ação da insulina seja imediata, porém sua meia-vida por via intravenosa é menor. O protocolo terapêutico para uso em cães foi proposto por MANCITIRE (1993), o qual consiste na adição de insulina R na dose de 2,2 U/kg para 24 horas (0,09 U/kg/h), em 250 mL de solução de NaCl 0,9% ou de Ringer simples. Deve-se, no entanto, permitir que 50 mL da diluição passe pelo equipo de administração, pois a insulina adere ao plástico do tubo. Dessa forma, saturam-se os sítios de adesão, permitindo-se saber com exatidão a quantidade de insulina a ser administrada por mL de solução. Com uso de bomba de infusão, deve-se administrar 10 mL/h da solução até que se obtenha concentração de glicose inferior ou igual a 250 mg/dL. A partir de então, reduz-se a velocidade para 5-7 mL/h e acrescenta-se solução de glicose 5% até que sejam alcançados 100 mg/dL de glicemia e o animal volte a se alimentar espontaneamente.

A hipocalcemia é citada como potencial complicação em animais que apresentam vômito e anorexia. Faz-se necessária, portanto, a monitoração do potássio sérico durante o tratamento, pois este tende a diminuir com a terapia insulínica e com a correção da acidose metabólica (CHASTAIN, 1981; BOYSEN, 2008), em razão de a glicose carrear o potássio para o meio intracelular (BRUYETTE, 1997). Na maioria das vezes a suplementação com potássio é necessária e baseada na concentração sérica desse eletrólito; se essa concentração é desconhecida, adiciona-se inicialmente 40 mEq de cloreto de potássio para cada litro de fluido.

O fosfato também pode ter sua concentração diminuída no tratamento da CAD, evidenciando sinais de disfunção plaquetária, diminuição da fagocitose, anormalidades neurológicas, hemólise, rabdomiólise, alterações cardíacas e falência respiratória (BRUYETTE, 1997). Suplementação de fosfato é necessária se a concentração sérica de fósforo estiver em um valor menor que 1,5 mg/dL em cães ou menor que 2,5 mg/dL em gatos. A dose recomendada é de 0,01-0,03 mmol/kg/h, por via endovenosa por 6 horas, em líquido isento de cálcio (por exemplo, solução salina a 0,9%) sempre mensurando a concentração de fósforo sérico antes de continuar a infusão (MACINTIRE, 2006). A suplementação de

fósforo não é indicada em cães e gatos que apresentem hipercalcemia, hiperfosfatemia, oligúria ou necrose tecidual suspeitada, e a reposição de fosfato deve ser cautelosa, especialmente em pacientes com insuficiência renal, pois a suplementação causa hipocalcemia grave em decorrência da precipitação e fosfato de cálcio nos tecidos (calcificação metastática) (NELSON, 2009).

O déficit de magnésio é comum em cães e gatos, mas raramente esses pacientes necessitam de reposição, pois geralmente são assintomáticos. Segundo NELSON (2009), a suplementação de magnésio deve ser feita somente quando forem encontrados problemas como a persistência de letargia, anorexia fraqueza, hipocalemia ou hipocalcemia refratárias após 24 a 48 horas de terapia com fluido e insulina e nenhuma outra causa para o problema seja identificada.

O uso do bicarbonato para a correção da acidose é muito controverso, pois pode exacerbar a hipocalemia e diminuir a distribuição do oxigênio para os tecidos, por aumentar a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio (MACINTIRE, 1993, BOYSEN, 2008). Contudo, o bicarbonato pode ser administrado quando sua concentração sérica estiver inferior a 50% da normal (menor que 12 mEq/L) ou quando o pH sanguíneo estiver inferior a 7,1 (CHASTAIN, 1981). Para a reposição de bicarbonato, o ideal é a monitoração pela hemogasometria, calculada pela fórmula [Bicarbonato (mEq) = Peso(kg)x0,4x(24 – bicarbonato paciente) x 0,5], em que o fator 0,5 indica metade da dose a ser infundida lentamente pela via intravenosa no período de seis horas. Só tratar novamente se a concentração de bicarbonato plasmático permanecer menor que 12 mEq/L após seis horas de terapia (BRUYETTE, 1997). De acordo com BARONE et al. (2007), existem evidências de que a terapia com bicarbonato pode aumentar a síntese de corpos cetônicos, contrapondo-se, assim, aos efeitos da insulina. Portanto, quando não se tem acesso a hemogasometria, a administração empírica de bicarbonato só deve ser encorajada em paciente em coma, em que seja possível monitorar o potássio sérico e se consiga manter ventilação adequada.

Como forma de acelerar a recuperação, pode-se optar pela alimentação por sonda nasogástrica, esofágica ou gástrica nos pacientes que não apresentarem mais episódios eméticos e a glicemia se mantiver próximo de 200 mg/dL. O

suporte nutricional enteral via sonda esofágica é uma boa opção em razão da fácil implantação e do fácil manejo, permitindo a passagem de alimento apropriado para diabéticos, sem impedir o animal de ingerir alimentos e água por conta própria (BRUNETTO et al., 2009).

## **6 PROGNÓSTICO**

O prognóstico da CAD é reservado e o agravamento do quadro ocorre por doenças subjacentes (MACINTIRE, 1993). Destacam-se o hiperadrenocorticismismo, a pancreatite, a piometra, as hemoparasitoses, a insuficiência renal aguda, dentre outras (MACINTIRE, 1993; DUARTE et al., 2002; NELSON, 2009). O edema cerebral é descrito como uma das causas de morte durante o tratamento, gerado pelo abrupto declínio da glicemia ou por excesso de fluidos hipotônicos e hipocalemia, causados pelo uso inadequado de insulina e bicarbonato (CHASTAIN, 1981, BARONE et al., 2007). Dessa forma, o estabelecimento da correta insulino-terapia por meio da realização de curvas glicêmicas em pacientes com DM, assim como a monitoração de possíveis doenças desencadeantes da CAD, reduzem a mortalidade (NELSON, 2009). Aproximadamente 30% dos cães e gatos com CAD vêm a óbito ou são submetidos à eutanásia durante a hospitalização inicial.

## **7 CONCLUSÃO**

A cetoacidose diabética é um dos maiores desafios metabólicos da medicina veterinária, que exige um tratamento imediato e apropriado, além de monitoração e cuidados após a estabilização do paciente. Entretanto, ressalta-se que, tão importante quanto um tratamento apropriado, é a prevenção da CAD, uma vez que, na maioria das vezes, trata-se de uma complicação que pode ser prevenida pela orientação adequada aos proprietários desses pacientes.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARONE, B. et al. Cetoacidose diabética em adultos – atualização de uma complicação antiga. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, Rio de Janeiro, v.51, n.9, p.1434-1447, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v51n9/03.pdf>>. Acesso em 15 de Julho de 2011.

BOYSEN, S.R. Fluid and electrolyte therapy in endocrine disorders: diabetes mellitus and hypoadrenocorticism. In: **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v.38, p.699-717, 2008. Disponível em: <[http://www.vetsmall.theclinics.com/article/S0195-5616\(08\)00003-X/pdf](http://www.vetsmall.theclinics.com/article/S0195-5616(08)00003-X/pdf)>.

Acesso em 15 de Julho de 2011.

BRUNETTO, M.A. et al. Suporte nutricional enteral no paciente crítico. **Clínica Veterinária**, São Paulo, n.78, p.40-49, 2009.

BRUYETTE, D. S. Diabetic ketoacidosis. **Sem. Vet. Surg. (Small Anim.)**, v. 12, p. 239-247, 1997.

CHASTAIN, C.B. Intensive care of dogs and cats with diabetic ketoacidosis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v.170, n.10, p.972-978, 1981.

DI TOMMASO, M. et al. Evaluation of a portable meter to measure ketonemia and comparison with ketonuria for the diagnosis of canine diabetic ketoacidosis. In: **Journal of veterinary internal medicine**, Philadelphia, v.23, p.466-471, 2009. Disponível em: <<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/122322398/PDFSTART>>. Acesso em: 07 ago. 2011. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0302.x.

DUARTE, R. et al. Accuracy of serum  $\beta$ -hydroxybutyrate managements for the diagnosis of diabetic ketoacidosis in 116 dogs. **Journal of veterinary internal medicine**, Philadelphia v.166, p.411-417, 2002. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12141302>> Acesso em 15 de Julho de 2011.

FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. Diabetic ketoacidosis. In: **Canine and feline endocrinology and reproduction**. 3 ed. Philadelphia: WB Saunders. 2004. p. 580-615.

HUME, D.Z. et al. Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis: 127 dogs (1993-2003). **Journal of veterinary internal medicine**, Philadelphia, v.20, p.547-555, 2006. Disponível em: <<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/119820323/PDFSTART>>. Acesso em: 07 ago. 2011. doi: 10.1111/j.1939-1676.2006.tb02895.x.

MACINTIRE, D.K. Treatment of diabetic ketoacidosis in dog by continuous low-dose intravenous infusion of insulin. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v.202, n.8, p.1266-1272, 1993.

MACINTIRE, D. K. Endocrine and metabolic emergencies. In: MACINTIRE, D. K.; DROBATZ, K. J.; HASKINS, S. C.; SAXON, W. D. In: **Manual of Small Animal Emergency and Critical Care Medicine**. 1 ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2006. p. 300-308.

NELSON, R.W. Diabetes Mellitus. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. In: **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. v. 2, 6 ed. Elsevier Saunders, St. Louis, 2005, pg. 1563-1591.

NELSON, R.W. Alterações endócrinas do pâncreas. In: NELSON, R.W., COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 4 ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ, 2009, pg. 765-804.

NOGUEIRA, R.M.B.; DE MARCO, V. Terapêutica das principais endocrinopatias em cães e gatos. In: ANDRADE, S.F. **Manual de terapêutica veterinária**. 3.ed. Roca: São Paulo. 2008. p.398-408.

SILVA, R. D. **Avaliação dos distúrbios ácido-base e eletrolíticos de cães com cetose e cetoacidose diabética.** 2006. 61 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

VARGAS, A. M. Emergências endócrinas. In: SANTOS, M. M.; FRAGATA, F. S. **Emergência e terapia intensiva veterinária em pequenos animais – Base para o atendimento hospitalar.** 1 ed. Editora Roca, São Paulo, SP, 2008, pg. 348-356.