



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Faculdade de Medicina Veterinária

Câmpus de Araçatuba

Jaqueline Bizi

**TERAPIA INSULÍNICA NA ABORDAGEM DA
CETOACIDOSE DIABÉTICA EM CÃES:
REVISÃO SISTEMÁTICA.**

**Araçatuba – São Paulo
2017**

Jaqueline Bizi

**TERAPIA INSULÍNICA NA ABORDAGEM DA
CETOACIDOSE DIABÉTICA EM CÃES:
REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Trabalho Científico, como parte do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, câmpus de Araçatuba, para obtenção do grau de Médico Veterinário.

Orientadora: **Prof.^a Adjunto Mary Marcondes**

**Araçatuba – São Paulo
2017**

ENCAMINHAMENTO

Encaminhamos o presente Trabalho Científico para que a Comissão de Estágios Curriculares tome as providências cabíveis.

Jaqueline Bizi

**Profª Adjunto Mary Marcondes
Orientadora**

**Araçatuba – São Paulo
Junho / 2017**

DEDICATÓRIA

Aos meus pais que não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa e foram fundamentais para tornar esse sonho parte da minha realidade. Não existe um sentimento maior do que a gratidão e o amor que sinto por vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que me conduziu por todo o caminho, sendo amparo nas horas difíceis.

À professora Mary Marcondes pela paciência, orientação e inspiração que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

À UNESP que me proporcionou excelentes professores e ensinamentos que levarei para a vida toda.

EPÍGRAFE

*Seja um sonhador, mas una seus sonhos com disciplina,
Pois sonhos sem disciplina produzem pessoas frustradas.*

Augusto Cury

TERAPIA INSULÍNICA NA ABORDAGEM DA CETOACIDOSE DIABÉTICA EM CÃES: REVISÃO SISTEMÁTICA.

Jaqueline Bizi

RESUMO

O Diabetes *mellitus* em cães é uma das endocrinopatias mais relatadas na rotina clínica sendo a cetoacidose diabética (CAD) uma complicação de caráter emergencial em pacientes que apresentam diabetes *mellitus* descompensado. A hiperglicemia crônica associada ao aumento dos corpos cetônicos e diminuição do pH sanguíneo constituem o mecanismo fisiopatológico de pacientes com CAD. O tratamento com terapia insulínica é fundamental para a resolução do quadro. Diante do exposto, esta revisão sistemática objetivou analisar as diferentes abordagens de insulinoterapia aplicadas nos casos de CAD. Para isso, uma busca em base de dados foi realizada, utilizando os seguintes termos (Ketoacidosis OR Diabetic Ketoacidosis) AND (Dog OR Canine) AND (Treatment OR Therapy OR Insulin) presentes no título ou no resumo das pesquisas que, ainda, foram avaliadas pela qualidade metodológica através da classificação do *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* e escala de *Cook* (1993). Sete artigos foram selecionados, todos na língua inglesa. Os estudos demonstraram que a insulina de rápida ação é eficaz para o tratamento da complicação, podendo ser utilizada pela via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV). A insulinoterapia deve ser associada à fluidoterapia e tratamentos adicionais após identificação de outras comorbidades. Mais estudos com maior número de cães devem ser executados para adequado delineamento das diretrizes do tratamento da cetoacidose diabética.

Palavras chave: endocrinologia, emergência, diabetes mellitus, insulina, terapia, eficácia.

INSULINAL THERAPY IN THE APPROACH OF DIABETIC KETOACIDOSE IN DOGS: SYSTEMATIC REVIEW.

Jaqueline Bizi

SUMMARY

Diabetes mellitus in dogs is one of the endocrinopathies most commonly reported in the clinical routine, the diabetic ketoacidosis (CAD) is an emergency complication in patients with decompensated diabetes mellitus. Chronic hyperglycemia associated with increased ketone bodies and decreased blood pH constitute the pathophysiological mechanism of patients with CAD, culminating in varying degrees of dehydration, electrolyte and acid-base imbalance. Treatment with insulin therapy is essential for the clinical condition resolution. Thus, this systematic review aimed to analyze the different approaches of insulin therapy applied in cases of CAD. For this purpose, the following pointers (Ketoacidosis OR Diabetic Ketoacidosis) AND (Dog OR Canine) AND (Treatment OR Therapy OR Insulin) were used in the title or summary of the researches that were also evaluated by the methodological quality through the classification of the Oxford Center For Evidence-Based Medicine and Cook's Scale (1993). Seven articles were selected, all in the English language. Studies have shown that fast acting insulin is effective for the treatment of the complication and can be used intramuscularly (IM) or intravenous (IV). Insulin therapy should be associated with fluid therapy and additional treatments after identification of other comorbidities. More studies with larger numbers of dogs should be performed to adequately delineate the guidelines for the treatment of diabetic ketoacidosis.

Keywords: endocrinology, emergency, diabetes mellitus, insulin, therapy, efficacy.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Correlação dos estudos que avaliam a terapia insulínica no tratamento da CAD com seu grau de evidência científica.....6

Tabela 2 - Resumo terapêutico dos protocolos adotados nos diferentes tratamentos da CAD.....8

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAD: Cetoacidose diabética

DM: Diabetes *mellitus*

IC: Infusão Contínua

IM: Intramuscular

IR: Início Rápido

IT: Início Tardio

N: número de animais

NA: Não se aplica

SC: Subcutânea

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	4
3. RESULTADOS	5
4. DISCUSSÃO	9
5. CONCLUSÃO.....	15
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA.....	16

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes *mellitus* (DM) em cães é uma das endocrinopatias mais relatadas na rotina clínica. A enfermidade desenvolve-se frente a uma redução na produção de insulina pelo pâncreas ou devido à incapacidade da mesma em exercer seus efeitos metabólicos, ou é somatória de ambas as condições, gerando um estado crônico de hiperglicemia (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 1997). Praticamente todos os cães diagnosticados como diabéticos são classificados como insulino-dependentes, ou seja, apresentam hipoinsulinemia e necessitam de insulina exógena para manutenção do controle glicêmico (SILVA, 2015).

A cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação de caráter emergencial em pacientes que apresentam diabetes *mellitus* (SILVA, 2015). É caracterizada principalmente pela tríade de alterações bioquímicas hiperglicemia, cetonemia e acidose associada ao grave desequilíbrio eletrolítico (HUME et al., 2006; SILVA, 2015). A CAD ocorre usualmente em cães com diabetes onde há uma quantidade insuficiente de insulina de forma absoluta, ou seja, quando as concentrações plasmáticas de insulina são baixas ou não detectáveis, sendo os dois exemplos mais rotineiros pacientes diabéticos não diagnosticados ou que sofreram omissão de terapia insulínica. Alguns animais podem apresentar deficiência relativa, ou seja, apesar da concentração sanguínea da insulina ser similar à observada em animais não diabéticos é inadequada frente à gravidade da hiperglicemia presente (SILVA, 2015). A CAD pode estar associada ou não a doenças concomitantes como pancreatite aguda e hiperadrenocorticismos, que são fatores que favorecem a resistência insulínica e geram estímulo para aumento de hormônios hiperglicemiantes (PARSONS et al., 2002; HUME et al., 2006; SILVA, 2015).

A baixa concentração insulínica efetiva associada à liberação de hormônios antagonistas como o glucagon, catecolaminas, cortisol e hormônio do crescimento tem por consequência alterações que levam a três mecanismos principais que geram hiperglicemia constante: diminuição da utilização periférica de glicose por ineficiência

da ação insulínica, aumento da glicólise e aumento da gliconeogênese por ação de hormônios contra regulatórios (NETO; PIRES, 2010).

A ação de hormônios antagonistas à insulina resulta em lipólise do tecido adiposo, liberando ácidos graxos livres que serão transformados nos hepatócitos em corpos cetônicos, principalmente o acetoacetato (AcAc) e 3- β -hidróxidobutirato (3HB), utilizados como fontes alternativas de energia (KITABCHI et al., 2001; FOSS-FREITAS; FOSS, 2003). O aumento dos corpos cetônicos na circulação associado a altas concentrações sanguíneas de glicose constituem o mecanismo fisiopatológico da diurese osmótica de pacientes com CAD, culminando com graus variados de desidratação, desequilíbrio eletrolítico e acidobásico, podendo levar à hipovolemia acentuada e choque circulatório (FOSS-FREITAS; FOSS, 2003).

Sua manifestação clínica tem início como um agravamento dos sinais clínicos do DM, desencadeado pelas altas taxas de glicemia, intensificando a polifagia, polidipsia, poliúria e perda de peso (McGUIRE et al., 2002). Com a evolução da complicação, são observadas manifestações como anorexia, vômitos, depressão e desidratação (SILVA, 2015). Em casos mais avançados observa-se dor abdominal, hálito cetônico, respiração de Kussmaul e alterações neurológicas, tais como sonolência, torpor e desorientação, podendo evoluir para estado de coma profundo (FOSS-FREITAS; FOSS, 2003). A Fisiopatologia da CAD é demonstrada de maneira simplificada na figura 1.

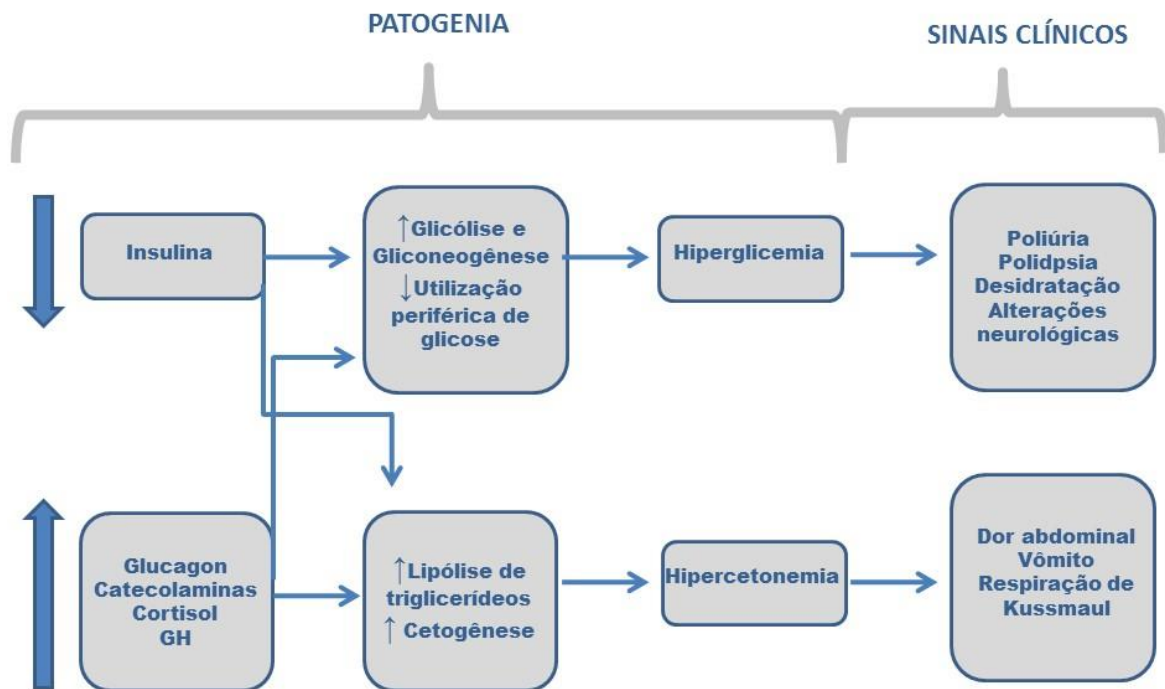


Figura 1. Patogenia e sinais clínicos da CAD (Adaptado de NATTRASS, 2006)

O diagnóstico da cetoacidose diabética em cães é por vezes difícil e se baseia principalmente nos sinais clínicos, mensuração de glicose sanguínea, identificação de corpos cetônicos e hemogasometria. Em humanos, o diagnóstico da CAD é dado a partir da hemogasometria arterial, sendo considerado um pH sanguíneo arterial <7,3 ou acidose ($[\text{HCO}_3^-] < 15\text{mEq/L}$) associado a cetonemia ou cetonúria (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2004). Na medicina veterinária valores padronizados não são definidos (MACINTIRE, 1993; DUARTE et al., 2002).

A insulina foi a grande descoberta que marcou o tratamento do DM. O primeiro tipo de insulina a ser disponibilizada foi a insulina regular. Essa é caracterizada por sua ação rápida, sendo seu efeito terapêutico iniciado a partir de 30 a 60 minutos após a aplicação, com pico entre 2 a 3 horas e permanecendo ativa por 5 a 8 horas (BRUNTON et al., 2006). A insulina cristalina regular, em função da acelerada ação e metabolização, é empregada no tratamento do paciente diabético descompensado (PÖPPL et al., 2006).

Em 1950 uma insulina desprovida de protamina foi sintetizada a partir da insulina regular e denominada de NPH, sendo classificada, de acordo com seu tempo de ação, em intermediária. Sua efetividade ocorre após 2 a 4 horas da aplicação e

seu pico após 4 a 10 horas, sendo sua ação estendida por 10 a 18 horas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2011).

A técnica molecular do DNA recombinante permitiu o desenvolvimento da insulina humana sintética e também de análogos da insulina, possibilitando maior variedade de opções para o controle glicêmico dos pacientes. (PIRES; CHACRA, 2008). A insulina lispro e a insulina asparte são análogos de curta duração, classificados como insulinas de ação ultrarrápida, apresentam grande semelhança com a molécula humana, entretanto com algumas alterações estruturais que permitem que sua absorção ocorra mais rapidamente. O início de sua atividade ocorre por volta dos 5 a 15 minutos após aplicação e seu pico acontece entre 30 a 120 minutos, apresentando duração de 3 a 5 horas (BRUNTON et al., 2006). A insulina lispro e a insulina asparte são semelhantes quanto à sua farmacocinética e farmacodinâmica (PIRES; CHACRA, 2008).

O sucesso terapêutico da CAD depende da escolha de protocolos que sejam efetivos no controle da glicemia, controle e inibição da produção de corpos cetônicos, correção da acidose metabólica, restabelecimento do equilíbrio hidroeletrolítico e controle das infecções secundárias, e determina diretamente a sobrevivência dos animais que desenvolvem esse distúrbio (SILVA, 2015).

Diante do exposto, esta revisão sistemática tem como objetivo analisar a eficácia das terapias insulínicas aplicadas nos casos de CAD, possibilitando a adoção de terapias que viabilizem adequado controle e resolução dessa complicação.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática em que se objetivou responder à seguinte questão: “Em pacientes com CAD tratados com insulina, existe uma abordagem terapêutica considerada mais efetiva? ”. O levantamento bibliográfico foi realizado durante abril e maio de 2017 abrangendo as bases de dados eletrônicas PUBMED, Periódico CAPES, Europe PMC e Google Scholar sendo utilizadas os seguintes termos: (Ketoacidosis OR Diabetic Ketoacidosis) AND (Dog OR Canine) AND

(Treatment OR Therapy OR Insulin) presentes no título ou no resumo de pesquisas publicadas. A busca limitou-se a artigos escritos em inglês, português ou espanhol.

Foram identificados 78 artigos ao todo, sendo avaliados pelo autor, conforme os seguintes critérios de inclusão: (1) população (canina), (2) intervenção (tratamento), (3) desfecho (eficácia). Os estudos que cumpriram os fundamentos anteriores foram ainda examinados quanto à qualidade metodológica pela *escala de Cook* (1993) e classificação do *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*, em nível de evidência de 1 a 5 (1A, 1B, 1C, 2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 4, 5) e grau de recomendação de A a D. Foram selecionados sete artigos em língua inglesa, publicados entre 1981 e 2016. Nenhum critério de seleção baseando-se no tipo de estudo ou no ano de publicação dos artigos foi aplicado.

3. RESULTADOS

A escolha do tema foi baseada na dúvida do autor quanto à efetividade das terapias aplicadas em cães com CAD, posto que casos dessa complicação acompanhados pelo mesmo ao longo de sua graduação apresentaram um prognóstico desfavorável. A literatura que aborda terapias empregadas em cães se mostrou escassa. Foram selecionados sete trabalhos científicos, caracterizados como ensaios clínicos randomizados e não randomizados e estudos de coorte retrospectivos. Não foi encontrado nenhum trabalho desenvolvido no Brasil.

Tais estudos foram alocados na tabela 1 de acordo com a referência, tipo de estudo, número de animais utilizados, grau de recomendação e nível de evidência seguindo a classificação do *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* e *Escala de Cook* (1993).

Tabela 1. Correlação dos estudos que avaliam a terapia insulínica no tratamento da CAD com seu grau de evidência científica.

Referência	Tipo de Estudo	Tamanho amostral do estudo	Nível de Evidência	Escala de Cook
WALSH et al., 2016	Ensaio clínico não randomizado	6	B/2C	Sem classificação
DIFAZIO et al., 2016	Coorte	60	B/2B	IV
SEARS, et al., 2012	Ensaio clínico randomizado	12	A/1B	III
DE CAUSMAECKER et al., 2009	Coorte	54	B/2B	IV
HUME et al., 2006	Coorte	127	B/2B	IV
MACINTRE et al., 1993	Ensaio clínico não randomizado	21	B/2C	Sem classificação
CHASTAIN et al., 1981	Ensaio clínico não randomizado	7	B/2C	Sem classificação

N: números de animais avaliados

Houve correspondência entre as duas metodologias de avaliação, sendo que a *Escala de Cook* (1993) não apresentou classificação adequada para os estudos com pior avaliação do nível de evidência científico do *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*. Entretanto estudos como os desenvolvidos por Macintire (1993) e Chastain e Nichols (1981), que não pontuaram na avaliação segundo Cook (1993), são referência nas diretrizes do tratamento com terapia insulínica na cetoacidose diabética. A ausência de estudos recentes com adaptações da abordagem proposta por tais autores chamou a atenção. Os estudos atuais que envolvem o tratamento da CAD mostram-se limitados pelo pequeno número de animais avaliados além da ausência de metodologia científica adequada, como por exemplo, emprego da

randomização. Dos estudos abordados, 42,86% foram estudos clínicos não randomizados, 42,86% estudos de coorte e 14,28% foram estudos clínicos randomizados.

A insulina regular predominou nos protocolos terapêuticos adotados pelos diferentes estudos, sendo avaliada exclusivamente em 71,43% dos mesmos. A infusão contínua e a administração intramuscular foram as vias de escolha para o tratamento na mesma proporção para a insulina regular. Dois estudos avaliaram análogos de insulina em infusão contínua, sendo eles a insulina asparte (14,28%) e insulina lispro (14,28%), que foi analisada quanto ao tempo de resolução da CAD de maneira comparativa ao tratamento convencional com infusão de insulina regular. Um único estudo avaliou a efetividade da insulino terapia quanto ao início rápido ou tardio de sua aplicação (14,28%). Uma das limitações na análise dos trabalhos foi avaliar de maneira comparativas os estudos coorte retrospectivos, pois apenas um dos três trabalhos (33,3%) elucidou bem a dose empregada no tratamento dos cães. Foi também identificado pelo autor que muitos trabalhos não descreviam bem a porcentagem de perda dos pacientes, e se a mesma era feita, não era unânime a descrição se o óbito era decorrente de uma complicação do tratamento ou da eutanásia solicitada pelos tutores do animal. A escassez de informações limita a interpretação dos resultados pelo grande número de variáveis que podem estar envolvidas no desfecho dos trabalhos. As maiores taxas de mortalidade foram descritas nos estudos de 2009, 2006, 1993 e 1981 que coincidentemente são os trabalhos mais antigos incluídos nessa revisão. Tal fato pode refletir uma maior efetividade das abordagens terapêuticas atuais. No entanto, três destes trabalhos apresentam um tamanho amostral considerável (21, 54 e 127 cães), dessa forma o maior tamanho amostral pode refletir com mais confiabilidade o padrão de ocorrência dessa complicação na população de cães. O estudo de DiFazio e colaboradores (2016) avaliou conjuntamente com cães a espécie felina quanto ao uso rápido ou tardio da terapia insulínica, sendo este o único trabalho que não avaliou de maneira única a espécie canina.

O resumo terapêutico dos protocolos adotados nos diferentes tratamentos da CAD analisados encontra-se apresentado na tabela 2.

Tabela 2. Resumo terapêutico dos protocolos adotados nos diferentes tratamentos da CAD.

Autor	Insulina	Dose Inicial	Via de Aplicação	Tempo para Resolução da CAD	Mortalidade
WALSH et al., 2016	Asparte	0,09U/kg/h	IC	28h	16,70%
DIFAZIO et al., 2016	Regular (IR) Regular (IT)	NA	IC/IM/SC	26,6h 36,4h	16% 6,3%
SEARS, et al., 2012	Lispro Regular	0,09U/kg/h 0,09U/kg/h	IC	26h 61h	16,7% -
DE CAUSMAECKER et al., 2009	Regular	0,1U/kg	IM	NA	48%
HUME et al., 2006	Regular	NA	IC	NA	30%
MACINTRE, 1993	Regular	2,2U/kg	IC	NA	29%
CHASTAIN; NICHOLS, 1981	Regular	2U: ≥10kg 0,25U/kg: ≤10kg	IM	NA	42,86%

IC: infusão contínua; IM: intramuscular; SC subcutânea; IR: início rápido; IT: início tardio; NA: não se aplica.

4. DISCUSSÃO

A metodologia utilizada pelos autores na seleção apresentou homogeneidade entre os cães nos principais achados da CAD como hiperglicemia, concentração sérica de corpos cetônicos e pH sanguíneo. Os valores mais usuais foram uma concentração de glicose sanguínea $>13,9\text{mmol/L}$ ($>250\text{ mg/dL}$), $\text{pH}<7,35$, cetose identificada pela concentração de ácido beta-hidroxibutirato sanguíneo (BOHB) $>2,0\text{mmol/L}$ ou cetonúria identificada através da urinálise.

Alguns autores (CHASTAIN; NICHOLS, 1989), apesar de citarem critérios de seleção, não elucidaram valores específicos, o que pode resultar em amostras populacionais com características individuais que influenciem nos resultados após o tratamento. A padronização quanto ao estado clínico do animal através de exames laboratoriais com taxas pré-estabelecidas de inclusão seria ideal para que prevaleça a similaridade entre os pacientes e, dessa forma, a confiabilidade na efetividade do tratamento.

Em seu estudo retrospectivo, Hume e colaboradores (2006), identificaram que 65% dos animais diagnosticados com CAD não haviam sido anteriormente diagnosticados com DM. A terapia insulínica nunca havia sido adotada em 52% dos animais do estudo. Dos animais tratados anteriormente para DM, 71% recebiam insulina humana recombinante, sendo que a administração era realizada duas vezes ao dia em 50% dos cães. Os autores identificaram que a apresentação clínica mais comum dos pacientes diagnosticados com CAD consistia em poliúria, polidipsia, letargia, inapetência, vômito, perda de peso e diarreia, o que também foi referido por De Causmaecker e colaboradores (2009) e Sears e colaboradores (2012).

Macintire (1993) avaliou a aplicabilidade da utilização, em cães, de um protocolo terapêutico com baixa dose de insulina em infusão contínua. Para isso, utilizou $2,2\text{U/kg}$ de insulina regular cristalina a cada 24 horas acrescida a 250 ml de solução de NaCl 0,9% ou Solução de Ringer na velocidade de administração de 10 ml/kg/hora . A taxa de administração foi ajustada de acordo com a oscilação da concentração sanguínea de glicose, sendo que a diminuição da glicemia acarretava a diminuição da taxa de infusão. É destacado que a passagem de 50 ml da diluição pelo

equipo de administração é necessária durante esse procedimento, pois a insulina se adere ao plástico do tubo, podendo interferir na disponibilidade da mesma. Com essa manobra, os sítios de adesão são inativados, e a quantidade de insulina a ser administrada por ml de solução é fidedigna. O uso de dextrose a 2,5% ou 5% foi realizado conforme a exigência justificada pelos índices glicêmicos. O tempo médio para que a glicemia atingisse valores ≤ 250 mg/dL foi de 10 ± 4 horas e para a resolução da cetonúria 26 ± 14 horas. O autor considera que um declínio de 50 mg/dL a cada hora seja ideal para interromper a cetogênese, sem desencadear uma hipocalcemia abrupta.

O uso da insulina regular cristalina em baixas doses também foi avaliado por Chastain e Nichols (1981), entretanto a eficácia da mesma foi avaliada quando aplicada em intervalos de uma hora, por via intramuscular. O tratamento a que os animais foram submetidos consistiu em fluidoterapia IV ou SC com Ringer ou solução de NaCl 0,45%, associada a insulinoterapia, com reposição eletrolítica caso comprovada a necessidade após hemogasometria. A dose inicial de 2U foi utilizada para cães com ≤ 10 kg, sendo que nas demais aplicações a dose foi reduzida para 1U. Para cães com ≥ 10 kg, 0,25U/kg de insulina foram utilizados na primeira aplicação, reduzindo para 0,1U/kg nas demais aplicações a cada hora. No estudo o tempo médio para que os valores de glicemia se estabelecessem em valores ≥ 250 mg/dL foi de cerca de 4 horas, sendo que a redução da glicose sanguínea foi de 87,6mg/dL/hora.

A redução da glicemia deve ser realizada de maneira estável e gradual, visto que na cetoacidose diabética a inibição máxima da cetogênese e da gliconeogênese é mais efetiva se não houver uma rápida captação de glicose pelos tecidos periféricos, o que ocorre comumente quando as concentrações insulínicas no plasma são superiores a $200/\mu\text{U//L}$. No protocolo com baixas doses na infusão contínua, a insulina mensurada após 6 horas do fim do procedimento demonstrou valores de 143 e $166/\mu\text{U//L}$, evidenciando que essa abordagem é eficaz para que a captação de glicose pelos tecidos periféricos não ocorra de maneira excessiva, o que poderia desencadear hipoglicemia e conseqüente liberação de glucagon, cortisol e hormônio do crescimento (Gh) (MACINTIRE, 1993). A insulina aplicada por via intramuscular gera um declínio mais rápido na glicose sanguínea, o que acarreta mais imprevisibilidade no controle glicêmico quando comparada a aplicação contínua IV (CHASTAIN; NICHOLS 1981), entretanto os dois tratamentos com insulina regular apresentaram

efetividade para restaurar o volume de fluido extracelular, corrigir a acidose metabólica, interromper a cetonúria e corrigir ou manter o balanço eletrolítico dos cães (MACINTIRE, 1993; CHASTAIN; NICHOLS 1981).

As vias de administração de insulina para o tratamento da CAD se restringem à via intravenosa ou intramuscular. A via SC foi utilizada somente após a melhora do estado volêmico do paciente, uma vez que a desidratação interfere com a perfusão tecidual levando a um atraso na absorção do fármaco. Por essa razão indica-se o uso de insulina SC somente após a completa hidratação e estabilização da glicemia. A insulina regular pode ser empregada em intervalos de quatro, seis ou oito horas, até que o paciente esteja estável e consiga se alimentar espontaneamente. Após esse período a insulina NPH, na dose de 0,5-2,2UI/kg a cada 12 horas é a mais indicada (CHASTAIN; NICHOLS, 1981).

A infusão contínua de insulina regular foi o protocolo utilizado em 127 pacientes atendidos com cetoacidose que foram descritos no estudo de Hume e colaboradores (2006), mesma conduta recomendada por Macintire (1993). Os animais permaneceram sob tratamento por um período médio de 54 horas. Além da insulina, 95% dos animais do estudo receberam fluidoterapia, e desses 79% receberam reposição de potássio. A antibioticoterapia também foi uma conduta clínica comumente adotada, sendo que 82% dos foram tratados com antibióticos. Aproximadamente 70% que receberam terapia para cetoacidose sobreviveram. O tempo médio decorrido entre a abordagem inicial até resolução das desordens metabólicas e estabilização do animal para início do uso de insulina de ação intermediária por via subcutânea foi de 80 horas.

De Causmaecker e colaboradores (2008) relataram que a abordagem terapêutica dos cães avaliados em seu estudo consistiu no uso da insulina regular por via intramuscular de forma semelhante à descrita por Chastain e Nichols (1981). A dose inicial preconizada foi de 0,1U/kg administrada em intervalos de uma hora, conjuntamente com a avaliação glicêmica dos animais a cada 30 ou 60 minutos. A solução de dextrose foi utilizada em animais que apresentaram valores glicêmicos <13mmol/L durante o tratamento. Esse protocolo foi associado ao tratamento com fluidoterapia com NaCl 0,9%, Solução de dextrose, suporte nutricional, antieméticos, reposição eletrolítica, antibioticoterapia e analgesia. Os autores obtiveram taxas de

mortalidade de 48%, o que é consideravelmente mais alto quando comparado com as taxas de outros estudos 30% (Hume, et al., 2006) e 29% (Macintire, 1993), todavia tal fato pode estar associado a uma monitoração mais prolongada dos pacientes, que se estendeu por um período maior em relação à observação considerada por outros. A recidiva do quadro foi a complicação mais observada e que comumente resultou em eutanásia do animal.

Após estudos em humanos comprovarem a eficácia da insulina lispro, Sears e colaboradores (2012) avaliaram comparativamente a insulina lispro com a insulina regular no tratamento da CAD em cães. Todos os animais receberam fluidoterapia com solução de NaCl 0,9%, sendo que a administração de insulina por infusão contínua só teve início após a constatação da melhora do estado de hidratação. Animais que apresentavam alterações eletrolíticas receberam reposição dos mesmos em taxas estabelecidas pelo autor. Outras medicações inclusas no tratamento dos cães de acordo com o quadro clínico foram analgésicos, antibióticos e bicarbonato de sódio de forma semelhante à descrita por Hume e colaboradores (2006). Com as três variáveis avaliadas conjuntamente o tempo de ação para que a insulina lispro atuasse de maneira efetiva foi estatisticamente menor quando comparado com a insulina regular (insulina lispro 26h; insulina regular 51h; $p=0,02$). Entretanto, quando as variáveis foram analisadas individualmente não houve diferença estatística entre os dois tratamentos. Logo, a insulina lispro apresenta uma ação ultrarrápida e de duração mais curta, comparativamente à insulina regular podendo favorecer uma resolução mais rápida da CAD, porém o estudo é limitado pelo pequeno tamanho amostral e mais trabalhos são necessários para comprovar a sua eficácia.

Outro análogo da insulina foi avaliado por Walsh e colaboradores (2016). De forma semelhante a Sears e colaboradores (2016), a fluidoterapia com NaCl a 0,9% foi instituída visando a recuperação do quadro grave de desidratação. A terapia insulínica de escolha foi a insulina asparte, empregada na dose inicial de 0,09 U/kg somente após a melhora do estado hemodinâmico, sendo a dose ajustada de acordo com o estabelecido na literatura, aplicada por via intravenosa. A quantidade média de insulina utilizada por animal ao longo do tratamento foi 2,97U/kg. Os fármacos complementares utilizados pelo autor foram antibióticos em todos os cães durante o período de hospitalização ou até a cultura urinária negativa. Além disso, antieméticos, protetores gástricos e analgésicos foram utilizados de acordo com a necessidade

frente à manifestação clínica do animal, o mesmo se fez para a reposição eletrolítica. O tempo médio de resolução da hiperglicemia, cetonemia e acidemia foi de 28 horas. Dessa forma, os resultados descritos são semelhantes aos obtidos com o uso de lispro insulina.

Tanto Sears e colaboradores (2012) quanto Walsh e colaboradores (2016) destacaram que houve uma redução nos valores de glicemia nos animais após a fluidoterapia para recuperação da desidratação grave. Na avaliação do uso da insulina lispro, os cães que foram inicialmente abordados com uma glicemia média de 432 mg/dL, após receber a solução cristalóide, apresentaram taxas de glicose sanguínea média de 369 mg/dL. O intervalo de tempo decorrido entre o início da fluidoterapia para a administração intravenosa de insulina foi de cerca de 6 horas, tanto para insulina regular quanto para a insulina lispro. A conduta dos estudos quanto ao atraso no início do tratamento com insulina após o diagnóstico a CAD é fundamentada na recomendação de alguns autores que para a máxima eficácia do tratamento, a perfusão dos tecidos deve ser restaurada e por isso a insulino terapia deve ser adiada até o momento em que o animal apresente melhora na hidratação. Dessa forma, a fluidoterapia exerce seus efeitos na redução da hipocalemia, hipofosfatemia e hiperglicemia, melhorando a ação insulínica. (PANCIERA, 2012).

No entanto, o estudo de DiFazio e Fletcher, (2016) confronta a recomendação que a insulina deva ser adiada no tratamento. Os autores avaliaram pacientes diabéticos cetoacidóticos que receberam tratamento para CAD com insulina regular cristalina quanto à resolução da complicação frente ao início rápido (menor que 6 horas após a admissão do paciente) ou tardio da terapia rápido (maior que 6 horas após a admissão do paciente). Os resultados demonstraram que iniciar rapidamente o tratamento com insulina resulta em uma melhora dos distúrbios metabólicos 19 horas mais cedo do que com o início tardio do tratamento. Os autores correlacionaram o fato a fundamental importância da insulina na interrupção da cetogênese. É enfatizado que o atraso para o início do uso da insulina resulta da convicção que tal manobra reduza a taxa de complicações, no entanto não houve diferenças significativas entre os dois grupos quanto à ocorrência das mesmas. Apesar de não haver diferença estatística, a porcentagem de óbitos para os cães tratados rapidamente com insulina (16%) foi maior do que os animais que eram estabilizados

por mais tempo com fluidoterapia (6,3%) o que contradiz a afirmação do autor. Todavia, mais estudos são necessários para uma melhor elucidação dessa condição.

A eficácia terapêutica depende da gravidade do estado clínico e da instituição de tratamento apropriado às condições de cada paciente (CHASTAIN; NICHOLS, 1981). Todos os autores destacaram a importância da fluidoterapia na recuperação da cetoacidose diabética já que a mesma apresenta em sua base fisiopatológica mecanismos que desencadeiam diurese osmótica e desidratação grave. As duas soluções cristaloides mais empregadas são o Ringer e NaCl a 0,9%, podendo esta última também ser utilizada na concentração de 0,45% em casos de hiperosmolaridade. É notória que reposição hidroeletrólítica é uma etapa imprescindível para um melhor prognóstico do paciente, pois se relaciona diretamente com estabilização do mesmo. As soluções de dextrose a 2.5% ou 5% são usadas em animais com níveis de glicose séricos iguais ou inferiores a 250mg/dL visando à prevenção da hipoglicemia. A CAD é comumente tratada com insulina regular, pois a mesma mostra-se eficaz na redução das alterações bioquímicas da enfermidade. (HUME, et al., 2006; DE CAUSMAECKER et al., 2009; CHASTAIN; NICHOLS., 1981; MACINTIRE, 1993). Todavia, análogos de insulina, como a insulina lispro e a insulina asparte avaliadas por Sears e colaboradores (2012) e Walsh e colaboradores (2016), respectivamente, apresentaram bons resultados, mostrando que os dois fármacos podem ser uma alternativa viável para a insulina regular. Apesar dos resultados otimistas a grande limitação dos trabalhos foi o reduzido tamanho da população, mais estudos com maior tamanho amostral seriam necessários para elucidar melhor o tratamento com esses dois análogos.

Déficit de bases, hipocalemia e hipocalcemia são alterações eletrolíticas que os animais cetoacidóticos frequentemente podem desenvolver (HUME et al., 2006). A estimativa dos déficits pode ser realizada mediante ao exame de hemogasometria. O ajuste do equilíbrio acidobásico por meio do uso de bicarbonato é controverso, já que o mesmo pode piorar a hipocalemia e diminuir a oxigenação tecidual, pois leva a um aumento da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. (MACINTIRE, 1993). A hipocalemia pode ocorrer quando os animais apresentam vômito e anorexia e tende a piorar quando a terapia insulínica e o ajuste do pH sanguíneo acontecem, dessa forma a mensuração das quantidades séricas de potássio avaliam a necessidade de sua suplementação (CHASTAIN; NICHOLS, 1981).

A CAD tem seu prognóstico reservado, pois além da resposta individual ao tratamento dado a condição clínica do animal a ocorrência de doenças concomitantes que levam diretamente a produção de hormônios diabetogênicos é comum. As mais usuais são o hiperadrenocorticismos, pancreatite, infecção do trato urinário, neoplasias e insuficiência renal aguda, tais doenças favorecem um prognóstico por vezes imprevisível. (CHASTAIN; NICHOLS, 1981; MACINTIRE, 1993; HUME et al., 2006; DE CAUSMAECKER et al., 2009).

5. CONCLUSÃO

O uso da insulina é fundamental para o tratamento de cetoacidose diabética, sendo que as insulinas de ação rápida, como a insulina regular, promovem resolução do quadro e podem ser administradas por via intramuscular ou intravenosa, sendo esta última indicada de maneira contínua mediante a infusão. A via intravenosa apresenta mais segurança na redução gradual da glicemia. Análogos, como a insulina lispro e a insulina asparte apresentam bons resultados como alternativa ao tratamento com a insulina regular, entretanto necessitam de mais estudos que demonstrem de forma mais fidedigna sua atuação. A fluidoterapia é fundamental para que a insulina consiga máxima eficácia terapêutica. A CAD é uma síndrome complexa e a identificação de outras comorbidades e complicações do quadro determinam condutas terapêuticas complementares.

6. REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Hyperglycemic Crises in Diabetes.

Diabetes Care, v. 27, p. S94-S102. 2004. Suplemento 1.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus**. **Diabetes Care**, v. 20, n. 7, p. 1183-1197, 1997.

BRUNTON, L.L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. (ED). Goodman & Gilman **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11 ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 1821p., 2006.

CHASTAIN, C. B.; NICHOLS, C. E. Low-dose intramuscular insulin therapy for diabetic ketoacidosis in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.178, n. 6, p. 561-564, 1981.

DE CAUSMAECKER, V.; DAMINET, S.; PAEPE, D. Diabetes ketoacidosis and diabetes ketosis in 54 dogs: a retrospective study. **Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift**, v. 78, p. 327-337, 2009.

DIFAZIO, J.; FLETCHER, D. Early Vs Late Insulin Therapy And Time To Resolution Of Diabetic Ketosis/ketoacidosis. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 23, p. S5, 2013.

DUARTE, R.; SIMÕES, D.M.; FRANCHINI, M.L.; MARQUEZI, M.L.; IKESAKI, J.H.; KOGIKA, MM. Accuracy of serum beta-hydroxybutyrate measurements for the diagnosis of diabetic ketoacidosis in 116 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 16, n. 4, p. 411-417, 2002.

FOSS-FREITAS, M.C.; FOSS, M. C. Cetoacidose diabética e estado hiperglicêmico hiperosmolar. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 36, n. 2/4, p. 389-393, 2003.

HUME, D. Z.; DROBATZ, K. J.; HESS, R. S. Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis: 127 dogs (1993–2003). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, n. 3, p. 547-555, 2006.

- SILVA R. D. Cetoacidose Diabética. In: JERICÓ M. M.; KOGIKA, M.M; DE ANDRADE NETO, J. P. **Tratado de medicina interna de cães e gatos, 1ed. Rio de Janeiro: Roca**, v. 2, p.1762-1767, 2015
- KITABCHI, A.E.; UMPIERREZ, G.E.; MURPHY, M.B.; BARRETT, E.J.; KREISBERG, R.A.; MALONE, J.I.; WALL, B.M. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. **Diabetes Care**, v. 24, n. 1, p. 131-153, 2001.
- MACINTIRE, D.K. Treatment of diabetic ketoacidosis in dogs by continuous low-dose intravenous infusion of insulin. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 202, n. 8, p. 1266-1272, 1993.
- MCGUIRE, N. C.; SCHULMAN, R.; RIDGWAY, M. D.; BOLLERO, G. Detection of occult urinary tract infections in dogs with diabetes mellitus. **Journal of the American Animal Hospital Association**, South Bend, v.38, p.541-544, 2002
- NATTRASS, M. Diabetic ketoacidosis. **Medicine**, v. 34, n. 3, p. 104-106, 2006.
- NETO, D.L.; PIRES, A. C. Crises hiperglicêmicas agudas no diabetes mellitus. Aspectos atuais. **RevBrasClinMed**, v. 8, n. 3, p. 246-53, 2010.
- PANCIERA, D. L. Fluid therapy in endocrine and metabolic disorders. **Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders. 3rd ed. St. Louis, Missouri: Elsevier**, p. 478-489, 2006.
- PARSONS, S. E.; DROBATZ, K. J.; LAMB, S. V.; WARD, C. R.; & HESS, R. S.. Endogenous serum insulin concentration in dogs with diabetic ketoacidosis. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 12, n. 3, p. 147-152, 2002.
- PIRES, A. C.; CHACRA, A. R. A evolução da insulinoterapia no diabetes melito tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. vol.52, n.2, p. 268-278, 2008.
- PÖPPL, A. G.; DIAZ GONZALEZ, F. H.; OLIVEIRA, S. T. D.; SORTICA, M. S.; FERREIRA, R. R., BARBOSA, P. R.; LACERDA, L. A. Avaliação clínico-laboratorial de uma preparação de insulina lenta no controle de cães diabéticos. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 34, n. 2, p. 125 – 135, 2006.

SEARS, K. W.; DROBATZ, K. J.; HESS, R. S. Use of lispro insulin for treatment of diabetic ketoacidosis in dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 22, n. 2, p. 211-218, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Revisão sobre análogos de insulina: Indicações e recomendações para a disponibilização pelos serviços públicos de saúde. **Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. Sociedade Brasileira de Diabetes, p.23, 2011.

WALSH, E. S.; DROBATZ, K. J.; HESS, R. S. Use of intravenous insulin aspart for treatment of naturally occurring diabetic ketoacidosis in dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 26, n. 1, p. 101-107, 2016.