

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**CETOACIDOSE DIABÉTICA EM CÃES E GATOS
REVISÃO DE LITERATURA**

Carolina Perozzo Gazzoni
Graduanda em Medicina Veterinária

**PORTO ALEGRE
2016**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**Cetoacidose Diabética em cães e gatos
Revisão de literatura**

Autor: Carolina Perozzo Gazzoni

**Trabalho apresentado à Faculdade de
Medicina Veterinária como requisito
parcial para a obtenção da graduação em
Medicina Veterinária**

Orientador: Prof. Dr. Alan Gomes Pöppl

**PORTO ALEGRE
2016**

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Silvana e Paulo, por tudo que sempre fizeram por mim, por todo suporte, amor e confiança.

À toda minha família, que me proporcionou bases e valores sólidos.

Aos meus amigos, sem os quais tudo seria muito mais difícil.

Aos meus colegas dos mais diversos semestres, que dividiram angústias e alegrias comigo durante todo o curso.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Alan Gomes Pöppel, pelos ensinamentos, sugestões e correções no decorrer desse trabalho.

À toda a equipe do serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCV-UFRGS, em especial ao Médico Veterinário Sávio Martins, pelo aprendizado no acompanhamento de suas consultas.

A todos os bons professores que tive durante o curso e que foram fundamentais para a minha formação e paixão pela medicina veterinária

A todos os meus antigos orientadores e colegas de estágio, pelas oportunidades e conhecimento que me concederam e dividiram comigo ao longo desses anos na FAVET.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e a todos os seus colaboradores, pela estrutura e serviços oferecidos e ao Hospital de Clínicas Veterinárias e seus funcionários, pela vivência da medicina veterinária.

À Amélia e à Josefina, pelo amor puro e desinteressado, e a todos os animais que já passaram pela minha vida e/ou contribuíram para a minha formação, por despertarem em mim a vontade de exercer essa profissão da maneira mais justa e competente possível.

Obrigada.

*“The world needs different
kinds of minds to work together.”*

Temple Grandin

RESUMO

A cetoacidose diabética é uma complicação metabólica grave e potencialmente fatal e pode afetar até 35% dos pacientes recém-diagnosticados diabéticos, além de cães e gatos portadores de diabetes *mellitus* que não recebem tratamento adequado ou, ainda, que sofrem intercorrências, como situações de estresse, infecção, inflamações ou outros distúrbios hormonais concomitantes à falta de insulina ou resistência periférica à sua ação. O animal em um quadro de cetoacidose diabética apresenta hiperglicemia, acidose metabólica, cetonemia, perda elevada de eletrólitos e intensa desidratação, associados a manifestações clínicas tais como estupor, respiração padrão Kussmaul, anorexia e êmese acentuados. O diagnóstico é baseado nas evidências clínicas e confirmado por mensuração da glicemia, urinálise e hemogasometria. Os protocolos de tratamento utilizados buscam reestabelecer a hidratação do paciente, reequilibrar eletrólitos e reduzir a glicemia e a produção de corpos cetônicos gradativamente.

Palavras-chave: diabetes *mellitus*, cetoacidose diabética, acidose, glicemia.

ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis is a severe metabolic complication and it is potentially fatal. It can affect 35% of recently diagnosed diabetic patients, in addition to dogs and cats with diabetes *mellitus* who do not receive right treatment or those who pass through stress, infections, inflammation, or other hormonal disorders concomitant to the lack of insulin or resistance to its action. An animal in diabetic ketoacidosis shows hyperglycemia, metabolic acidosis, ketonemia, loss of electrolytes and intense dehydration associate with clinical manifestations such as stupor, Kussmaul breathing pattern, anorexia and vomiting. The diagnosis is based on clinical evidences and confirmed by measurement of blood glucose, urinalysis and hemogasometry. Treatment protocols act to restore the hydration of the patient, rebalancing electrolytes and reduce blood glucose and production of ketone bodies gradually.

Key words : diabetes *mellitus*, diabetic ketoacidosis, acidosis, blood glucose.

LISTA DE ABREVIATURAS

AcAc – Ácido acético
ALT – Alanina aminotransferase
 β HB – Ácido β -hidroxibutírico
CAD – Cetoacidose diabética
CC – Corpos cetônicos
DEU – Densidade específica urinária
dL - Decilitros
DM – Diabetes *mellitus*
FA – Fosfatase alcalina
GGT – Gama-glutamilttransferase
h – Hora
IR – Insuficiência renal
IRA – Injúria renal aguda
IM – Via intramuscular
IV – Via intravascular
 K^+ – Potássio
Kg - Quilograma
L – Litro
mEq - Miliequivalente
mg - Miligramas
mL – Mililitros
mmol - Milimol
 Na^+ – Sódio
NaCl – Cloreto de sódio
Pd – Polidipsia
Pu – Poliúria
RL – Ringer com lactato
SC – Via subcutânea
U – Unidade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	ASPECTOS CLÍNICOS.....	11
2.1	Diabetes <i>mellitus</i>.....	11
2.1.1	Classificação.....	12
2.2	Cetoacidose diabética.....	14
3	DIAGNÓSTICO.....	17
3.1	Diabetes <i>mellitus</i>.....	17
3.2	Cetoacidose diabética.....	17
3.2.1	Urinalise.....	18
3.2.2	Bioquímica sérica.....	18
3.2.3	Hemogasometria.....	19
3.2.4	Hemograma.....	19
3.2.5	Outros exames.....	19
4	TRATAMENTO.....	21
4.1	Objetivos e condutas.....	21
4.2	Protocolos utilizados.....	23
5	PROGNÓSTICO.....	25
6	CONCLUSÃO.....	26
	REFERÊNCIAS.....	27

1 INTRODUÇÃO

A Diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crônica sistêmica decorrente de uma deficiência relativa ou absoluta de insulina (PÖPPL, 2005). Essa disfunção metabólica se caracteriza por hiperglicemia, que pode ser causada por defeitos na secreção da insulina ou na sua incapacidade de exercer a ação metabólica esperada (NELSON, 2009).

Os sinais clínicos que motivam a busca de atendimento, de acordo com o estudo conduzido por Pöppel & González (2005), são poliúria (Pu), polidipsia (Pd), perda de peso, anorexia, vômito, polifagia, apatia, catarata e cegueira abruptas. Segundo esse mesmo estudo, entre os animais diagnosticados como diabéticos, a Pu foi o sinal clínico mais relatado pelos tutores, ocorrendo em 85% dos casos. Em seguida, a queixa mais relatada foi a Pd (64% dos casos). Cerca de 50% dos animais apresentaram perda de peso, 35% anorexia e vômitos, 28% apatia e 28% polifagia. A cegueira e catarata repentinas foram motivo da busca de atendimento em 21% dos casos, evidenciando um alto percentual de pacientes que tiveram os sinais iniciais da DM ignorados ou negligenciados e esses são pacientes mais propensos ao desenvolvimento da cetoacidose diabética (CAD) se não forem submetidos a uma eficiente instituição de tratamento.

Em geral, pacientes apresentando vômitos e anorexia já se encontram em CAD e necessitam de intervenção emergencial para reestabelecimento do pH sanguíneo.

A etiologia da diabetes nos pequenos animais ainda não foi completamente elucidada, mas os agentes etiológicos são multifatoriais (NOGUEIRA, 2008) e, embora a etiopatogenia não seja completamente idêntica à humana, o modelo de classificação humano é utilizado em medicina veterinária.

Nos cães, a forma mais comum da doença se assemelha ao tipo 1 ocorrente no ser humano. O início e a progressão da doença contam com predisposição genética e envolvimento de componente imunomediado pela infiltração de linfócitos nas ilhotas pancreáticas e formação de anticorpos contra as ilhotas, a insulina e a pró-insulina, além de fatores ambientais (NELSON *et al.*, 2014). Os cães acometidos por esse tipo de diabetes sofrem de hipoinsulinemia permanente e há necessidade de administração de insulina exógena desde o momento em que o diagnóstico é feito.

Já nos gatos, o tipo de diabetes mais frequentemente encontrado se assemelha ao tipo 2 e sua ocorrência está fortemente ligada à obesidade, sedentarismo e resistência à insulina e à leptina, hormônio responsável pelo controle do apetite. Os gatos, ainda, têm tendência à

formação de depósitos amilóides nas ilhotas pancreáticas e sofrem de glicotoxicidade quando expostos a hiperglicemia prolongada (NELSON *et al.*, 2014). A ocorrência da diabetes *mellitus* tipo 2 nos gatos é uma combinação da ação periférica deficiente da insulina com a falha das células beta do pâncreas.

A hiperglicemia crônica à qual os pacientes diabéticos são expostos quando não é realizado o tratamento adequado está associada a dano, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (GROSS *et al.*, 2002).

A suspeita de diabetes é baseada nos sinais clínicos e confirmada pela presença de glicosúria e hiperglicemia persistente com o paciente em jejum (NELSON, 2009). Exames complementares são úteis para identificar distúrbios eletrolíticos, ácido-básicos e doenças concomitantes ou primárias, como o hiperadrenocorticism, que podem dificultar o manejo do paciente diabético.

O animal acometido pela DM pode sofrer complicações que levam a risco de vida. Uma dessas complicações é a cetoacidose diabética, que pode ocorrer quando o tratamento não é adequado ou é inexistente, ou em situações de resistência insulínica, como infecção, inflamação, neoplasias, ou ainda, quando há distúrbios hormonais coexistentes (NELSON, 2009). Muitos tutores demoram a perceber os sinais característicos da DM ou não realizam o tratamento prescrito da forma correta e, nesses casos, os animais tornam-se mais suscetíveis a desenvolver a CAD.

Os aspectos clínicos da DM e da CAD, as formas de diagnóstico e as abordagens mais utilizadas para tratamento e resolução do quadro emergencial de CAD serão abordados nessa revisão de literatura.

2 ASPECTOS CLÍNICOS

2.1 Diabetes *mellitus*

A DM é uma desordem comum em cães e gatos e cursa com hiperglicemia e glicosúria persistentes; hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia também são comuns no paciente diabético. Cetonúria e cetoacidose podem ocorrer (NELSON, 2014) quando o tutor não percebe os sinais iniciais da diabetes, quando o tratamento instituído não é adequado ou, ainda, é praticado de maneira equivocada. É uma doença crônica, sem cura e pacientes portando o tipo 1 necessitam de terapia insulínica para sobreviver, pois a hiperglicemia crônica que leva ao desenvolvimento da DM pode ocasionar complicações micro e macrovasculares, além de danos neurológicos (CALLEJAS *et al.*, 2013). Porém, o que leva ao óbito de forma mais rápida é a hiperosmolaridade e cetoacidose diabética.

Diversos fatores podem predispor ao desenvolvimento da DM, como insulite imunomediada, pancreatite, obesidade, antagonismos hormonais causados, por exemplo, por hiperadrenocorticismos, diestro ou acromegalia, alguns fármacos (glicocorticóides, progestágenos, estreptozotocina), infecções, doenças intercorrentes, como insuficiência renal (IR) e doença cardíaca, hiperlipidemia, amiloidose nas ilhotas pancreáticas e predisposição genética (PÖPPL, 2005).

Estudos sugerem que genética, um componente imunomediado e fatores ambientais estão envolvidos no surgimento da DM em cães e há importante influência de fatores ligados à alimentação, como uso de ração comercial adicionada de comida caseira, ou exclusivamente alimentação caseira, abuso de petiscos e sobrepeso (PÖPPL *et al.*, 2013). Além disso, cadelas não castradas em diestro podem apresentar uma variante gestacional de diabetes, atrelada a fatores dependentes da progesterona. Na região sul do Brasil, a maior parte dos diagnósticos de DM em cães ocorre em cadelas nessas condições e, eventualmente, a remissão do quadro é possível com a ovariectomia (PÖPPL *et al.*, 2012).

Nos gatos, a forma mais comumente encontrada de DM se assemelha ao tipo 2 humano e o fator de risco que mais tem relevância, nessa espécie, é a obesidade. Gatos obesos têm a expressão de diversos genes ligados à insulina e aos transportadores de glicose alterados e desenvolvem, ainda, resistência à leptina e à insulina. Esses fatores, aliados à formação de depósitos amilóides nas ilhotas pancreáticas levam o gato portador de DM a desenvolver glicotoxicidade quando exposto à hiperglicemia prolongada (NELSON *et al.*, 2014). Gatos

machos, castrados, sedentários e vivendo em ambiente *indoor* são mais predispostos à obesidade e, conseqüentemente, são a maioria dos pacientes felinos diabéticos (RAND, 2004).

Os sinais clínicos típicos da DM são pu/pd, polifagia e perda de peso e se manifestam quando a hiperglicemia ultrapassa o limiar renal de reabsorção de glicose, resultando em glicosúria. No cão, isso se dá quando a glicemia está em torno de 180-220 mg/dL e no gato ao redor de 220-270 mg/dL. A diurese osmótica resultante é compensada pelo aumento da ingestão de água e a perda de energia pela glicosúria é compensada pelo aumento da ingestão de alimentos (REUSCH *et al.*, 2010). A pré-diabetes, ou diabetes subclínica, evidenciada nos seres humanos não é diagnosticada rotineiramente em pequenos animais (NELSON *et al.*, 2014).

Em condições fisiológicas normais, a hiperglicemia estimula as células beta das ilhotas pancreáticas a secretar 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 (FELDMAN & NELSON, 2004). Ao mesmo tempo a insulina inibe a gliconeogênese, e processos catabólicos como a glicogenólise, proteólise e lipólise.

A hiperglicemia persistente ocorre quando a secreção de insulina é ausente ou é inadequada para o grau de resistência à insulina. Inicialmente, essa resistência pode ser compensada pelo aumento da secreção de insulina, mas, com o passar do tempo, isso não é mais possível. A falta absoluta ou relativa de insulina tem efeitos profundos sobre o metabolismo de gorduras, proteínas e carboidratos. A hiperglicemia resulta, em parte, da entrada reduzida de glicose no músculo e tecido adiposo. A segunda, e potencialmente mais importante, causa da hiperglicemia é a produção de glicose no fígado através da glicogenólise e gliconeogênese (REUSCH *et al.*, 2010). A ausência de insulina efetiva estimula a secreção de glucagon e diminui a entrada de glicose nas células musculares e adiposas, causando a hiperglicemia característica da DM (SALVADOR, 2011). O glucagon contribui para o aumento da produção de glicose, assim como outros hormônios do estresse.

2.1.1 Classificação

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

- Diabetes *mellitus* dependente de insulina (tipo 1): 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 possui esse tipo da doença (NELSON, 2009). Em humanos, esse tipo de DM é secundário à destruição imunomediada das células beta, mas em cães e gatos essa destruição nem sempre é associada a um ataque auto-imune: pode estar relacionada à pancreatite, agenesia das células beta ou sua exaustão quando expostas de forma prologanda à glicotoxicidade.
- Diabetes *mellitus* não dependente de insulina (tipo 2): caracterizada por resistência insulínica e/ou por células beta disfuncionais. 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 desse tipo de DM é muito raro no cão, mas é o mais comum encontrado nos gatos, caracterizado por componente hereditário e pela deposição de substâncias amilóides no pâncreas (NELSON, 2009).

A disfunção das células beta é essencial para o desenvolvimento da DM tipo 2. Um fator característico é a perda da primeira fase de secreção de insulina induzida por presença de glicose. A segunda fase também é prejudicada, porém em menor grau. As razões para o fracasso das células beta são, em grande parte, desconhecidas. A hiperglicemia e hiperlipidemia podem ser danosas, cursando com toxicidade da glicose e lipotoxicidade. Outro fator demonstrado é a deposição de substâncias amilóides nas ilhotas pancreáticas, devido à polimerização de amilina, prejudicando a nutrição e oxigenação do tecido (REUSCH *et al.*, 2010).

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

A extensão da intolerância à glicose varia muito e a terapia com insulina pode ou não ser necessária. A detecção de diabetes só se desenvolve em indivíduos

com susceptibilidade à doença. Estas associações de doenças devem ser diferenciadas da coexistência de diabetes tipo 1 com doenças endócrinas que resultam de processos destrutivos autoimunes, como o hipotireoidismo ou o hipoadrenocorticismo (REUSCH *et al.*, 2010).

- Uma quarta categoria de DM em seres humanos - a diabetes gestacional - é de pouca importância em cães e gatos, mas a diabetes associada com o diestro em fêmeas caninas pode ser considerada equivalente (REUSCH *et al.*, 2010). Essa irrelevância da DM associada ao ciclo estral em cadelas se dá em países nos quais a castração ocorre habitualmente cedo, como Reino Unido e Estados Unidos. No Brasil, onde tal prática ainda não é amplamente difundida, a ocorrência desse tipo de DM é bastante importante (PÖPPL *et al.*, 2013).

As fêmeas caninas têm duas vezes mais probabilidade de desenvolver DM que os machos, e isso está relacionado com o antagonismo crônico à insulina sofrido pelas cadelas durante o diestro (GRECO, 2001). Esse fato foi corroborado pela pesquisa de Pöppl e González (2005). Já na espécie felina, a maior prevalência de DM é observada nos machos (NELSON, 2014).

2.2 Cetoacidose Diabética

Cetoacidose diabética é uma complicação da diabetes mellitus que pode levar a óbito e é caracterizada pela tríade bioquímica de hiperglicemia, acidose metabólica e cetose (BRESCIANI *et al.*, 2014).

A CAD é um quadro metabólico agudo, potencialmente fatal, que pode acometer cães e gatos portadores de DM (DUARTE *et al.*, 2002). Típicos no paciente diabético do tipo 1 e, portanto, muito mais frequentes em cães do que em gatos, os distúrbios metabólicos característicos dessa condição se desenvolvem em uma situação de deficiência insulínica grave ou absoluta, comumente associada a condições estressantes, que levam ao aumento dos hormônios contra-reguladores (FOSS-FREITAS & FOSS, 2003).

Estudos apontam que, de cada duzentos cães diabéticos, um desenvolve CAD, enquanto que nos gatos essa proporção é de oitocentos para um. Ainda, vale salientar que cerca de 40% dos pacientes diabéticos não diagnosticados chegam para atendimento em CAD (PÖPPL & GONZALEZ, 2005)

O aumento da atividade cetogênica é um componente fisiopatológico marcante nessa situação de emergência clínica (FOSS-FREITAS & FOSS, 2003). No fígado, os ácidos graxos livres sofrem beta-oxidação mitocondrial, liberando acetil-Coa. Esse metabólito poderia entrar no ciclo de Krebs mas, devido à depleção de oxalacetato, se acumula e passa a ser convertido em corpos cetônicos (CC), ácido acético e acetona, para não interromper a beta-oxidação (CHASTAIN, 1981; CRIVELENTI *et al.*, 2009) e o excesso na produção desses CC faz com que o organismo não tenha capacidade suficiente de transformá-los em energia (CHASTAIN, 1981).

O acúmulo desses compostos resulta em acidose metabólica por diminuição do pH e da concentração do bicarbonato arterial. Além disso, essas cetonas são filtradas pelos rins e parcialmente excretadas na urina, causando cetonúria e contribuindo para a diurese osmótica, desidratação e hiperosmolaridade (CRIVELENTI *et al.*, 2009).

A perda de água pela urina e as perdas adicionais por êmese 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 CC e glicose no sangue.

A hipovolemia grave associada à acidose metabólica e a doenças concomitantes contribuem para o desenvolvimento de uma injúria renal aguda (IRA), 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).

A inabilidade na utilização da glicose por ausência de insulina efetiva induz o catabolismo das reservas corporais (GRECO, 2001), com aumento da lipólise e mobilização de ácidos graxos livres, e por conseguinte da cetogênese hepática, resultando em hipercetonemia e alterações do equilíbrio ácido-base (FOSS-FREITAS & FOSS, 2003; CRIVELENTI *et al.*, 2009).

O desenvolvimento da cetoacidose é progressivo, evoluindo de cetose inicial com acidose compensada até graus avançados de hipercetonemia e acidose metabólica (FOSS-FREITAS & FOSS, 2003).

O paciente cetoacidótico apresenta graus variados de hiporexia/anorexia, oligodipsia/adipsia, depressão, êmese, diarreia, dor abdominal quando houver ocorrência 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 e torpor até coma profundo (MACINTIRE, 2006).

A hiperglicemia, resultante tanto da diminuição da utilização periférica de glicose como do aumento de sua produção endógena (glicogenólise e gliconeogênese), é um componente fisiopatológico característico da situação, justificando vários dos sintomas e sinais típicos da CAD, como polidipsia, poliúria e graus variados de desidratação, que podem chegar à hipovolemia acentuada e choque circulatório (FOSS-FREITAS & FOSS, 2003).

3 DIAGNÓSTICO

3.1 Diabetes *mellitus*

O paciente diabético apresenta alterações na urina e na composição química do sangue (PÖPPL & GONZALEZ, 2005) que permitem o diagnóstico da enfermidade.

O volume de urina aumenta, devido à diurese osmótica promovida pela hiperglicemia e a densidade específica urinária (DEU) de cães diabéticos também aumenta, devido à presença de glicosúria e proteinúria (NICHOLS, 2001). A presença de glicosúria, cetonúria, bacteriúria e proteinúria associadas ou não a piúria e hematúria é comum em pacientes diabéticos e cães com DM podem apresentar maior bacteriúria devido a infecções ocultas (McGUIRE *et al.*, 2002).

Os sinais clínico-patológicos observados na ocorrência de DM envolvem glicosúria, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, aumento na atividade das enzimas FA (fosfatase alcalina), alanina aminotransferase (ALT) e Gama-glutamiltransferase (GGT) e aumento na concentração de fructosamina sérica e de proteínas totais (PÖPPL & GONZÁLEZ, 2005).

A glicemia pode estar aumentada em situações de profundo estresse, situação mais frequentemente esperada nos gatos. Por essa razão, a fructosamina mostra-se uma importante ferramenta para confirmação do diagnóstico de DM, assim como a documentação da glicosúria.

As enzimas ALT e FA costumam estar aumentadas na DM em decorrência de lipidose hepática e aumentos de FA acima 500 U/l são compatíveis com hiperadrenocorticismos concomitante (FELDMAN & NELSON, 2004).

No estudo de Pöppl & González, 2005, a enzima GGT, indicativa de colestase, aumentou em 50% dos casos e em relação às transaminases - enzimas indicadoras de lesão hepática - a ALT aumentou em 40% e AST em 20% dos casos. Em relação aos níveis de colesterol e triglicérides, 100% dos animais estudados apresentaram hipercolesterolemia e 90% hipertrigliceridemia.

3.2 Cetoacidose diabética

O diagnóstico da CAD pode ser estabelecido, basicamente, através da detecção de cetonúria e de acidose metabólica (NELSON, 2009).

São detectadas no paciente cetoacidótico, ainda, hiperglicemia e cetonemia (BRESCIANI *et al.*, 2014).

Em pequenos animais, o grau de cetonemia é avaliado por testes que estimam a concentração de ácido acético na urina, mas não são capazes de detectar a presença de ácido β -hidroxibutírico (o corpo cetônico mais abundantemente produzido na CAD). A razão Ácido β -hidroxibutírico (β HB) : ácido acético (AcAc) é de 3:1 em pacientes cetoacidóticos, podendo chegar a 20:1 em processos severos (DUARTE *et al.*, 2002). Em razão disso, a dosagem de corpos cetônicos urinários apresenta dois pontos negativos no diagnóstico da CAD:

- uma severa hipercetonemia pode ser subestimada (DI TOMMASO *et al.*, 2009) pela falta de detecção do β hb;
- pacientes em cetose, que não necessitariam de terapias agressivas, podem ser equivocadamente diagnosticados como cetoacidóticos (DUARTE *et al.*, 2002).

Por essas razões, métodos de dosagem de β HB sanguíneo são, atualmente, preferidos aos testes urinários ou sanguíneos de detecção do AcAc para o diagnóstico e a monitoração da CAD em humanos (DI TOMMASO *et al.*, 2009) e caninos (DUARTE *et al.*, 2002).

Ainda, um estudo complementar realizado por DI TOMMASO *et al.* (2009) demonstrou eficiência equivalente nas dosagens sanguíneas de β HB por meio de sensor portátil (CRIVELENTI *et al.*, 2009). É necessário salientar que esse dado deve ser sempre associado aos sinais clínicos do paciente para se estabelecer o diagnóstico da CAD (DUARTE *et al.*, 2002).

3.2.1 Urinálise

A presença de CC na urina é considerada como diagnóstico de cetose, mas não de diabetes ou de cetoacidose, pois a cetonúria pode ocorrer em indivíduos saudáveis em jejum, e os mecanismos tamponantes podem estar compensando a acidemia induzida pela maior produção dos CC (KANEKO, 1997).

A DEU pode, eventualmente, encontrar-se baixa. A diurese osmótica, em geral, causa aumento de densidade, mas no caso da CAD, pode ocorrer uma diluição substancial da urina, levando a essa diminuição. (PINEDA & DOOLEY, 2003).

3.2.2 Bioquímica Sérica

A análise bioquímica sérica pode demonstrar uréia e creatinina aumentadas na CAD, pelo catabolismo protéico e desidratação, mas valores significativamente aumentados podem indicar IR (FOSS-FREITAS & FOSS, 2003). Cabe ao médico veterinário avaliar se a IR é prévia ou surgida no curso da CAD, ou se trata-se simplesmente de uma azotemia pré-renal.

As concentrações dos eletrólitos plasmáticos podem estar alteradas na CAD, pois a insulina é necessária para reabsorção de sódio, potássio, fósforo e cloreto pelas células epiteliais tubulares renais (BOYSEN, 2008).

O sódio pode estar baixo, normal ou aumentado, mas a maioria dos estudos identificou sódio baixo no momento do diagnóstico (CRIVELENTI *et al.*, 2009).

A mudança de compartimento do fósforo e potássio do meio intracelular para o extracelular na presença de acidose metabólica e hipoinsulinemia, associada à perda desses íons pela êmese, fezes e pelos rins em decorrência da diurese osmótica e da deficiência insulínica ocasionará hipocalemia e hipofosfatemia.

Hipomagnesemia não é um achado comum mas a concentração de magnésio deve ser monitorada sempre que possível, na presença de arritmias e/ou hipocalemia ou hipocalcemia refratárias (BOYSEN, 2008).

3.2.3 Hemogasometria

Na hemogasometria, o pH sanguíneo apresenta-se diminuído, devido ao consumo das reservas tamponantes do organismo e, à medida que a produção de ácidos orgânicos aumenta, o bicarbonato de Na⁺ diminui, assim como o excesso de bases, que são consumidas na tentativa de estabilizar o pH (FOSS-FREITAS & FOSS, 2003).

A pressão de Co₂ também reduz em função da compensação pulmonar ao distúrbio.

3.2.4 Hemograma

A literatura não cita alterações significativas no hemograma de pacientes com DM (PÖPPL & GONZALEZ, 2005), porém o leucograma do paciente em CAD pode evidenciar leucocitose com neutrofilia, sendo esse fato mais provavelmente associado a fatores infecciosos, precipitantes do quadro metabólico, do que à CAD propriamente dita.

3.2.5 Outros Exames

Considerando-se que a resolução do fator precipitante da urgência hiperglicêmica faz parte do sucesso do tratamento, também podem ser indicados: urinálise de rotina, culturas (urina, sangue) e exames radiológicos (FOSS-FREITAS & FOSS, 2003).

4 TRATAMENTO

4.1 Objetivos e condutas

Os objetivos iniciais do tratamento da CAD são a restauração do volume intravascular, correção da desidratação e dos distúrbios eletrolítico e ácido-base e controle da glicemia (BOYSEN, 2008). Além disso, é importante atentar para o tratamento dos fatores desencadeantes do quadro e dos sinais clínicos consequentes da CAD, como êmese, diarreia. 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).

O paciente cetoacidótico necessita de reestabelecimento da volemia, tanto para recuperar-se da desidratação como para auxiliar na redução das glicemias. A correta reposição de fluidos garante o débito cardíaco, melhora a perfusão renal contribuindo para a excreção da glicose, reduz a excreção de hormônios do estresse (VARGAS, 2008), diminui a resistência periférica à insulina e o estímulo a gliconeogênese hepática. Estudos demonstraram que não há aumento na mortalidade quando há retardo no início da terapia insulínica, desde que a hidratação seja realizada de maneira efetiva (BARONE, 2007).

Soluções de Ringer Lactato (RL) podem ser utilizadas, mas a fluidoterapia de escolha é a solução salina 0,9%. O lactato presente na solução RL é um precursor do bicarbonato, mas a sua metabolização é hepática e ocorre pela mesma via utilizada para a metabolização dos CC, a qual está prejudicada no paciente em cetoacidose. Desse modo, o uso do RL poderia levar a eliminação do lactato pela via renal e acarretar em ainda mais perda de cargas positivas, como sódio e potássio, atraídas pela carga aniônica do lactato (MACINTIRE, 1993). Ainda assim, é importante avaliar e preconizar a solução do problema mais grave e urgente do paciente, seja ele a desidratação ou a perda de eletrólitos.

A velocidade de infusão do fluido depende do grau de desidratação observado e em casos de hiperosmolaridade, pode-se optar pela solução de NaCl a 0,45%. Nos casos em que a glicemia está acima de 500mg/dL, recomenda-se fluidoterapia agressiva e monitoração do débito urinário, pelo risco iminente de IRA (CHASTAIN, 1981).

Além da essencial reposição de fluidos, a terapia insulínica faz-se necessária para a reversão da cetoacidose diabética. As insulinas de rápida ação são idealmente utilizadas, sendo a insulina regular cristalina (insulina R) a terapia de escolha (NELSON, 2009).

Há novos produtos aprovados para o tratamento da DM, como a insulina Lispro, uma substância análoga a insulina humana, que conta com a troca da lisina pela prolina e vice-versa nas posições B28 e B29, respectivamente. Essa mudança torna a absorção mais rápida e pode ser uma boa alternativa para a situação emergencial do paciente cetoacidótico (SEARS *et al.*, 2012). No estudo realizado por Sears *et al.* (2012) com 12 cães com um quadro de CAD natural em curso - no qual metade dos animais recebeu insulina IV regular e, a outra metade, insulina IV Lispro e todos os animais receberam ressuscitação hídrica com fluido de NaCl a 0,9%, correção de potássio e magnésio séricos quando necessário e outros medicamentos como analgésicos, antimicrobianos, antieméticos e protetores gástricos – demonstrou-se que a insulina lispro é segura e tão efetiva quanto a insulina regular na redução da glicemia em casos de CAD. Na comparação entre os tempos de resolução da hiperglicemia e cetoacidose, a insulina lispro pareceu ter ação mais rápida na resolução do quadro, com tempo médio de 26 horas contra 61 horas da insulina regular.

No que diz respeito à bioquímica sérica, é importante que se realize o monitoramento do potássio, fósforo e, menos essencialmente, do magnésio.

A hipocalcemia é o mais sério fator complicante da CAD em animais que apresentam vômitos e diarreia, e a concentração sérica do potássio tende a diminuir ainda mais quando se institui a terapia insulínica e se corrige a acidose metabólica (CHASTAIN, 1981). A diminuição do potássio total se deve à perda urinária desse íon e à ocorrência de vômitos. O hiperaldosteronismo secundário relacionado à depleção de sódio e a presença de cetoácidos de carga negativa no líquido tubular aumentam ainda mais as perdas urinárias de potássio (BARONE, 2007).

Quanto ao fósforo, hipofosfatemia pode ser evidenciada por sinais de disfunção plaquetária, anormalidades neurológicas, hemólise, rabdomiólise, alterações cardíacas e falência respiratória. É necessário atentar para a contra-indicação de suplementação de fósforo em animais hipercalcêmicos, oligúricos, insuficientes renais ou que possuam necrose tecidual suspeita ou confirmada (NELSON, 2009).

Em relação ao magnésio, embora cães e gatos em CAD comumente apresentem déficit, a reposição se faz necessária apenas em casos em que ocorre persistência de letargia, anorexia e fraqueza ou hipocalcemia e hipocalcemia refratárias após 24 a 48 horas de terapia (NELSON, 2009).

A correção da acidose pelo uso de bicarbonato possui efeitos adversos que devem ser avaliados pelo médico veterinário responsável com cautela, pois o uso desse recurso pode

levar à exacerbação da hipocalcemia e diminuição da distribuição de oxigênio para os tecidos (MACINTIRE, 1993). No entanto, 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). Estudos na medicina humana mostram que o bicarbonato tem a capacidade de aumentar a síntese de CC - antagonizando os efeitos da insulina – e indicam que a administração empírica de bicarbonato somente seja realizada quando for possível realizar a hemogasometria ou em paciente em coma, com acesso a monitoramento do potássio sérico e possibilidade de ventilação mecânica (BARONE, 2007)

O suporte nutricional via sonda nasogástrica, esofágica ou gástrica pode acelerar a recuperação do paciente que não mais apresentar episódios de êmese e cuja glicemia se mantiver ao redor dos 200 mg/dL, mas que não esteja aceitando alimentação voluntariamente. O último objetivo do tratamento da CAD é reestabelecer a alimentação voluntária do paciente o mais rápido possível. Normalmente, quando a acidose é controlada, o apetite é restabelecido.

4.2 Protocolos utilizados

A velocidade de infusão de fluido depende do grau de desidratação do paciente, mas a recomendação geral é de que, na ausência de insuficiência cardíaca ou IR anúrica ou oligúrica, sejam administrados de 15 a 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 totalmente corrigido em 24 horas; após, deve-se proceder fluidoterapia de manutenção baseada no peso corpóreo e nas perdas futuras (BOYSEN, 2008).

Quanto à terapia insulínica, dois protocolos para a resolução do quadro de CAD em cães portadores de DM têm sido descritos e ambos utilizam a insulina regular, que é idêntica à insulina utilizada em humanos e é produzida por meio de técnicas de recombinação de DNA (SEARS *et al.*, 2012).

Um desses protocolos, cita que a dose inicial é de 0,2 U/kg IM seguida por doses de 0,1 U/kg IM a cada hora até que a glicemia atinja um valor menor do que 250 mg/dL. Após, mantém-se a dose e se modifica a via e os intervalos de aplicação, passando a ser SC e a cada quatro a oito horas, respectivamente e de acordo com o grau de hidratação. A partir deste ponto deve-se adicionar à terapia uma solução de dextrose 5%, objetivando minimizar os

efeitos de uma possível hipoglicemia e fornecer fonte de energia para interromper a síntese de CC. O declínio da glicemia deve ser gradual, entre 50 e 75 mg/dL/h e a via de administração, dose, bem como a viabilidade da insulina devem ser checadas se essa redução se mostrar inferior (NELSON, 2009).

Outro protocolo de insulinoterapia sugere tratamento da CAD com infusão contínua de baixas doses de insulina regular por via intravascular e é realizado com sucesso em humanos e caninos cetoacidóticos. Nesse caso, a ação da insulina é imediata, porém sua meia-vida quando administrada IV é menor. O protocolo terapêutico para uso em cães consiste na adição de insulina regular 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, para evitar aderência da insulina ao plástico do tubo. 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 (MACINTIRE, 1993).

A suplementação de potássio é baseada na concentração sérica desses eletrólito e, em caso de desconhecimento dessa concentração, adiciona-se 40 mEq de cloreto de potássio para cada litro de fluido (SALVADOR, 2011).

A dose recomendada para reposição de fósforo em casos de hipofosfatemia é de 0,01 – 0,03 mmol/kg/h IV, por seis horas, em líquido isento de cálcio (MACINTIRE, 1993).

Se for feita opção pela reposição de bicarbonato, é indicado que se faça a monitoração pela hemogasometria para cálculo da dose a ser infundida, de acordo com a fórmula: [Bicarbonato (mEq) = Peso (kg) x 0,3 x excesso de base] administrando-se ½ a 1/3 do volume calculado lentamente ao longo de 20 minutos e o restante diluído na fluidoterapia do paciente. Somente pode-se realizar essa terapia novamente se a concentração de bicarbonato plasmático permanecer menor que 12 mEq/L após seis horas de infusão (HESS, 2013).

5 PROGNÓSTICO

O prognóstico da CAD depende da existência e da gravidade de doenças concomitantes (MACINTIRE, 1993) como o hiperadrenocorticismo, a pancreatite, a piometra, as hemoparasitoses e a IRA (MACINTIRE, 1993; DUARTE *et al.*, 2002; NELSON, 2009).

O edema cerebral gerado por declínio abrupto da glicemia, excesso de fluidos hipotônicos ou hipocalemia ocasionada por uso incorreto da insulino terapia é descrito como uma das causas de morte durante o tratamento (BARONE, 2007).

A agilidade no atendimento e a supervisão constante do médico são fundamentais para a boa evolução e garantia de melhor prognóstico (FOSS-FREITAS & FOSS, 2003).

Aproximadamente 30% dos cães e gatos com CAD vêm a óbito ou são submetidos à eutanásia durante a hospitalização inicial, o que demonstra ser reservado o prognóstico dessa patologia em pequenos animais.

6 CONCLUSÃO

Considerando que a cetoacidose diabética é a principal urgência relacionada ao sistema endócrino na clínica de pequenos animais, e que o índice de mortalidade relacionado a essa patologia - segundo estudos - ainda é bastante elevado na medicina veterinária, nota-se uma necessidade de novas pesquisas e experimentos voltados à identificação, resolução e, principalmente, à prevenção do quadro.

Salienta-se ser de fundamental importância que os médicos veterinários que atuam no atendimento clínico de emergência tenham conhecimento e treinamento adequado para o reconhecimento e estabelecimento da conduta apropriada aos quadros de CAD.

Ainda, é essencial que os tutores dos animais acometidos pela DM recebam orientações precisas e compreensíveis de acordo com seu nível de entendimento sobre a situação dos seus animais e sobre as possíveis complicações em caso de erros de conduta e de intercorrências, como infecções ou situações estressantes.

O controle da diabetes *mellitus* e a manutenção da glicemia do paciente em níveis compatíveis com uma boa qualidade de vida são resultado da soma do conhecimento do médico veterinário responsável com o esforço e a dedicação do tutor, almejando um melhor prognóstico e maior tempo de sobrevida ao paciente diabético.

REFERÊNCIAS

- BARONE, B. 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.
- 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.
- BRESCIANI, F.; PIETRA M.; CORRADINI, S.; GIUNTI, M.; FRACASSI, F. Accuracy of capillary blood 3- β -hydroxybutyrate determination for the detection and treatment of canine diabetic ketoacidosis. **Journal of Veterinary Science**, Bologna, v. 15, n.2, p. 309-316, fev. 2014.
- 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.
- CRIVELENTI, L.Z., BORIN, S., DE BRUM, A.M., TINUCCI-COSTA, M. Cetoacidose diabética canina. **Ciência Rural**, Santa Maria, Online, 2009.
- DUARTE, R. Accuracy of serum β -hydroxybutyrate managements for the diagnosis of diabetic ketoacidosis in 116 dogs. **Journal of veterinary internal medicine**. Philadelphia, v. 166, p. 411-417, 2002.
- FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction**. 3 ed. Saunders: Missouri, 1089 p., 2004.
- FOSS-FREITAS, M. C.; FOSS, M. C. Cetoacidose diabética e estado hiperglicêmico hiperosmolar. **Simpósio: urgências e emergências endócrinas, metabólicas e nutricionais**. Ribeirão Preto, v. 36, p. 389-393, 2003.
- GRECO D. S. Diagnosis of diabetes mellitus in dogs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 31, p. 844-853, 2001.
- GROSS, J. L.; SILVEIRO, S. P.; CAMARGO, J. L.; REICHEL, A. J.; AZEVEDO, M. J. Diabetes Melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, [Porto Alegre], v. 46, n. 1, p. 16-26, fev. 2002.
- HESS, R. S. Canine Diabetic Emergencies. In RAND, J. (Ed.). **Clinical Endocrinology of Companion Animals**. Oxford: Wiley-Blackwell, 2013, cap. 18, p. 201-208.
- KANEKO, J. J., HARVEY, J. W.; BRUSS, M. C. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 5 ed. Missouri: Academic Press, 932 p, 1997.
- MACINTIRE, D. K. Treatment of diabetic ketoacidosis in dog by continuous lowdose intravenous infusion of insulin. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 202, n. 8, p. 1266-1272, 1993.

MCGUIRE, M. C., SCHULMAN, R., RIDGWAY, M. D., BOLLERO, G. Detection of occult urinary tract infections in dogs with diabetes mellitus. **Journal of American Animal Hospital Association**. n. 38, p. 541-544, 2002.

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

NELSON, R. W.; REUSCH, C. E. Classification and etiology of Diabetes in dogs and cats. **Journal of Endocrinology**, Great Britain, v. 222, n. 3, p. T1-T9, 2014.

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. São Paulo: Roca, 2008, p. 398-408.

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

PÖPPL, A. G., MOTTIN, T. S.; GONZÁLEZ, F. H. D. Diabetes mellitus remission after resolution of inflammatory and progesterone-related conditions in bitches. **Research in Veterinary Science**, Porto Alegre, n. 94, p. 471-473, out. 2012.

PÖPPL, A. G.; MEYRER, B.; COSTA, E.; HEIN, H.; CORBELLINI, L. G.; GONZÁLEZ, F. H. D. Analytical accuracy of the owner's perception about exposition to risk factors for canine Diabetes Mellitus, and survival after its diagnosis at Southern Brazil. **Acta Scientiae Veterinariae**, [S.l.], v. 41, não paginado, mai. 2013.

RAND, J.; FLEEMAN, L. M.; FARROW, H. A.; APPLETON, D. J.; LEDERER, R. Canine and Feline Diabetes Mellitus: Nature or Nurture. **The Journal of Nutrition**, Brisbane, mar. 2007.

REUSCH, C. E.; ROBBEN, J. H.; KOOISTRA, H. S. Endocrine Pancreas. In: RIJNBERK, A.; KOOISTRA, H. S. (Eds.). **Clinical Endocrinology of Dogs and Cats**. 2 ed., Alemanha: Schlütersche, p. 155-186, 2010.

SALVADOR, M. C. **Cetoacidose Diabética em Pequenos Animais**. 2011. 22 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, São Paulo, 2011.

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