



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

ANA CRISTINA MATIAS CABRAL

CETOACIDOSE DIABÉTICA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTORA MANUELA REBELO CARVALHEIRO**

MARÇO/2011

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	3
RESUMO	4
INTRODUÇÃO	7
CETOACIDOSE DIABÉTICA COMO COMPLICAÇÃO DA DIABETES MELLITUS	12
FISIOPATOLOGIA	15
CLÍNICA E DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS.....	18
EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO E PARÂMETROS LABORATORIAIS ...	20
CONDUTA E TRATAMENTO	24
<i>Medidas de suporte</i>	26
<i>Reposição de fluidos</i>	26
<i>Insulinoterapia</i>	28
<i>Potássio</i>	30
<i>Bicarbonato</i>	32
<i>Fósforo</i>	32
<i>Outros iões</i>	33
<i>Monitorização da terapêutica</i>	34
<i>Introdução de fluidos orais e transição para insulina subcutânea</i>	34
COMPLICAÇÕES	35
<i>Hipoglicémia</i>	36
<i>Edema Cerebral</i>	36
<i>Acidose metabólica hiperclorémica</i>	37
<i>Síndrome de dificuldade respiratória do adulto (ARDS)</i>	38
MEDIDAS PREVENTIVAS	38
PERSPECTIVAS FUTURAS	40
BIBLIOGRAFIA.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS

Anion Gap – Hiato Aniônico

ARDS – Síndrome de Dificuldade Respiratória do Adulto

CAD – Cetoacidose Diabética

CIV – Coagulação Intravascular Disseminada

Cl⁻ – Ião Cloro

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

GH – Growth Hormone/ Hormona do Crescimento

HbA_{1c} – Hemoglobina Glicada

HCO₃⁻ – Ião Bicarbonato

IRA – Insuficiência Renal Aguda

NaCl – Cloreto de Sódio

Na⁺ – Ião Sódio

Na⁺K⁺ATPase – Bomba Sódio Potássio ATPase

TC – Tomografia Computorizada

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

RESUMO

A cetoacidose diabética é uma entidade clínica descrita como uma complicação aguda da diabetes tipo 1, uma emergência médica, que pode levar à morte se não for tratada precocemente. Também há casos documentados de cetoacidose diabética em doentes com diabetes tipo 2, particularmente em diabéticos obesos de raça negra. É consequência de um déficit ou mesmo ausência total de insulina, associado a um aumento relativo das hormonas contra-reguladoras, nomeadamente glucagon, catecolaminas, cortisol e hormona do crescimento, o que leva a um quadro de hiperglicémia, desidratação, cetose e acidose metabólica. Muitas vezes, tem um início insidioso, sendo precedida durante um ou vários dias por sintomas de descompensação diabética, como poliúria, polidipsia, náuseas e astenia, e pode ser a primeira manifestação de diabetes mellitus.

Com este trabalho, pretende-se fazer uma revisão geral e prática, de acordo com a principal bibliografia publicada, dos principais aspectos da fisiopatologia da cetoacidose diabética, sintomatologia, factores precipitantes/ agravantes, medidas preventivas, tratamento, bem como das possíveis complicações que pode causar.

PALAVRAS-CHAVE

Cetoacidose ▪ Diabetes ▪ Hiperglicémia ▪ Insulina ▪ Hormonas ▪ Acidose
Metabólica ▪ Desidratação ▪ Cetose

ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis is a clinical entity described as an acute complication of type 1 diabetes, a medical emergency that can be life-threatening if not treated properly. There are also documented cases of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes, particularly in fat black patients. It is a consequence of a deficit or even total absence of insulin, associated to a relative increase of the counter-regulatory hormones, such as glucagon, catecholamines, cortisol and growth hormone, which leads to a clinical presentation of hyperglycemia, dehydration, ketosis and metabolic acidosis. Several times, it has an insidious beginning, preceded during one or a couple of days by symptoms of decompensated diabetes, like polyuria, polydipsia, nausea and asthenia. It can also be the initial presentation of diabetes mellitus.

The proposed work is an objective, practical and balanced review of the most recent and relevant studies published about this disease, respected to the physiopathology, symptoms, precipitating factors, preventive measures, treatment and the possible complications of diabetic ketoacidosis.

KEY-WORDS

Ketoacidosis ▪ Diabetes ▪ Hyperglycemia ▪ Insulin ▪ Hormones ▪ Metabolic
Acidosis ▪ Dehydration ▪ Ketosis

CETOACIDOSE DIABÉTICA

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus é uma doença metabólica crónica de etiologia múltipla que afecta ambos os sexos, com prevalência crescente, não só em Portugal, mas em todo o mundo. De acordo com a Federação Internacional da Diabetes, existem cerca de 285 milhões de diabéticos em todo o mundo (o que corresponde a 6.6% da população entre os 20 e os 79 anos), sendo que as previsões apontam para que este número aumente para 438 milhões até 2030 (7.8% da população entre os 20 e os 79 anos), devido, não só ao crescimento e envelhecimento da população, mas também ao seu estilo de vida cada vez mais sedentário. Estima-se ainda que para cada diabético diagnosticado, existe outro que desconhece a sua condição. A diabetes é a quarta maior causa de morte nos países desenvolvidos, equivalendo a 6 mortes por minuto. Os gastos com a diabetes correspondem a cerca de 5 a 10% do orçamento mundial de saúde. ^[1]

Em Portugal, de acordo com o relatório anual do observatório nacional da diabetes de 2010, apresentado e publicado no início de 2011, a prevalência da diabetes, de acordo com os dados do PREVADIAB ajustados para a população, era de 12,3% na população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos, o que correspondia a um total de cerca de 983 mil indivíduos. ^[2]

Quanto à prevalência por idades, o mesmo estudo verificou a existência de uma correlação directa entre o incremento da prevalência da Diabetes e o envelhecimento dos indivíduos, salientando o facto de mais de um quarto da população portuguesa com idades compreendidas entre os 60 e os 79 anos ser diabética, ainda que 10.10% desses indivíduos desconheça a sua condição. ^[2]

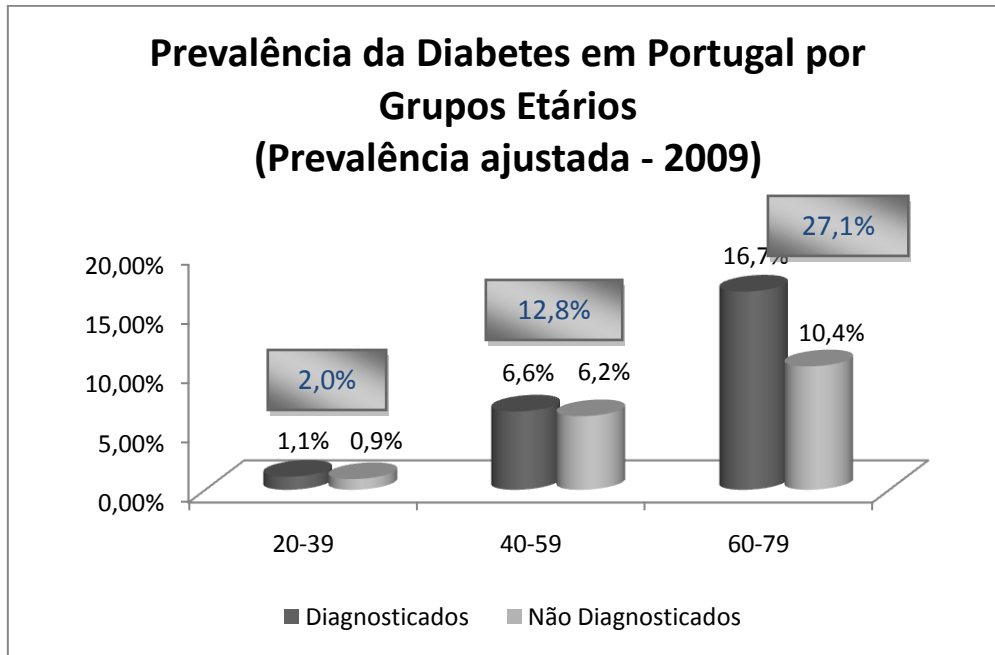


Gráfico 1 – Prevalência da Diabetes em Portugal.

Adaptado de *Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 2010*

O estudo PREVADIAB constatou ainda a existência de uma relação inversa entre o nível educação e a prevalência da diabetes na população portuguesa: quanto mais elevado o nível educacional, menor é a prevalência da Diabetes. [2]

O registo DOCE (Registo Central dos Dados Respeitantes aos Diagnósticos de Diabetes em Idade Juvenil), relatado também no Relatório Anual do Observatório da diabetes, revelou que “a diabetes tipo 1 nas crianças e nos jovens em Portugal, em 2009, atingia perto de 2 600 indivíduos com idades entre 0-19 anos, o que corresponde a 0,1 % da população portuguesa neste escalão etário, não tendo manifestado alterações significativas face ao ano anterior.” [2]

	2008	2009
N.º Casos Totais (0-19 anos)	2 420	2 587
Taxa de Prevalência da Diabetes tipo 1 (0-19 anos)	0,11 %	0,12 %

Tabela 1 – Prevalência da Diabetes tipo 1 em Portugal (2008/2009).

Adaptado de *Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 2010*

A diabetes é uma doença multissistêmica caracterizada pelo aumento dos níveis de glicose na circulação sanguínea, quer devido ao déficit total de produção de insulina pelas células beta dos ilhéus de Langherans do pâncreas endócrino (na diabetes tipo 1), quer devido a insulino-resistência a nível dos tecidos-alvo, associado ao déficit de secreção de insulina (na diabetes tipo 2). Existem ainda outros tipos de diabetes, que não vão ser alvo de discussão neste trabalho.

A pessoa com diabetes apresenta geralmente poliúria, polidipsia, polifagia, fadiga, câimbras, visão embaçada, enjoos ou dor abdominal, entre outros. O início da doença pode ser súbito e consequente, por exemplo, a uma infecção, pode expressar-se com uma crise (cetoacidose), ou mesmo estar relacionado com stress provocado por outra doença ou cirurgia. No entanto, estes sintomas são variáveis de pessoa para pessoa.

A etiopatogenia da diabetes tipo 1, que é mais frequente em crianças e jovens, relaciona-se com o déficit total na produção de insulina, devido a mecanismos auto-ímmunes, que levam à destruição de células β pancreáticas produtoras de insulina. Este tipo de diabetes foi conhecido como “insulino-dependente”, porque a vida destes doentes depende da insulina exógena. Uma vez que a diabetes tipo 1 tem uma natureza auto-ímmune, é muito comum a sua ocorrência em conjunto com outras doenças auto-ímmunes, tais como tiroidite, hipertiroidismo, hipotiroidismo, insuficiência da supra-renal ou falência ovárica prematura.

Relativamente à diabetes tipo 2, trata-se de uma doença relacionada sobretudo com factores ambientais, nomeadamente hábitos alimentares (alimentação rica em gorduras e açúcares de absorção rápida, que levam inevitavelmente a excesso de peso) e sedentarismo crescente. Daí que no tratamento desta doença, seja fundamental a correcção dos hábitos alimentares e a prática de exercício físico regular. É o tipo de diabetes mais frequente, correspondendo a mais de 90% dos casos. O excesso de gordura, sobretudo visceral, contribui para a existência de insulino-resistência que associado também a defeitos de produção de

insulina, levam ao aumento da glicémia. É, muitas vezes, descrita num contexto de Síndrome Metabólico.

A OMS redefiniu recentemente, no início de 2011, os critérios de diagnóstico de diabetes, que já foram adoptados também em Portugal, de acordo com a circular normativa da Direcção-Geral de Saúde número 002/2011 (de 14.01.2011), que são:

- Glicémia em jejum ≥ 126 mg/dl (ou $\geq 7,0$ mmol/l);
- Sintomas clássicos + glicémia ocasional ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l);
- Glicémia ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l) às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75g de glicose;
- Hemoglobina glicada A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$.

O diagnóstico de diabetes num indivíduo assintomático não deve ser realizado com base num único valor anormal de glicémia de jejum ou de HbA1c, devendo ser confirmado numa segunda análise, após uma a duas semanas. É aconselhável usar um só parâmetro para o diagnóstico de diabetes. No entanto, se houver avaliação simultânea de glicémia de jejum e de HbA1c, se ambos forem valores de diagnóstico, este fica confirmado, mas se um for discordante, o parâmetro anormal deve ser repetido numa segunda análise.

O diagnóstico da hiperglicémia intermédia ou identificação de categorias de risco aumentado para diabetes, faz-se com base nos seguintes parâmetros:

- Anomalia da Glicémia de Jejum (AGJ) – Glicémia em jejum ≥ 110 mg/dl e < 126 mg/dl (ou $\geq 6,1$ e $< 7,0$ mmol/l);
- Tolerância Diminuída à Glicose (TDG): Glicémia às 2 horas na PTGO ≥ 140 e < 200 mg/dl (ou $\geq 7,8$ e $< 11,1$ mmol/l).

A diabetes tem vindo a aumentar assustadoramente. É uma doença em expansão nos países em desenvolvimento que atinge cada vez mais pessoas e em idades cada vez mais

jovens. Sabe-se, contudo que existem pessoas que têm mais probabilidade de vir a sofrer desta doença, ou seja, com factores de risco, nomeadamente: pessoas que têm familiares em primeiro grau diabéticos, obesos (sobretudo obesidade visceral), hipertensos, dislipidémicos, mulheres que tiveram diabetes gestacional ou filhos com peso à nascença igual ou superior a 4000 g e doentes com doenças pancreáticas exógenas ou outras doenças endócrinas.

A longo prazo, a progressão da doença altera a micro e macro-circulação, o que pode levar à falência de vários órgãos. O diagnóstico pode ser estabelecido com base em parâmetros laboratoriais, com base na clínica descrita anteriormente ou com base nas complicações, agudas ou crónicas da doença.

As complicações crónicas da diabetes surgem em qualquer um dos tipos e estão relacionadas com um mau controlo glicémico durante períodos de tempo prolongados. Manifestam-se fundamentalmente sobre três formas: microangiopatia, macroangiopatia e neuropatia periférica. A microangiopatia compromete geralmente os pequenos capilares sanguíneos a nível retiniano e renal (conduzindo a retinopatia e nefropatia diabéticas, respectivamente), enquanto que a macroangiopatia afecta vasos de maior calibre, levando a uma deficiência circulatória em órgãos como o cérebro, coração e membros inferiores (sendo então importante causa de enfartes e acidentes vasculares cerebrais). Por sua vez, a neuropatia diabética, que começa por ser sensitiva, acaba por comprometer também os nervos motores e sistema nervoso autónomo, tendo um marcado impacto a nível da qualidade de vida do doente diabético.

As complicações agudas da diabetes resultam de variações bruscas dos níveis de glicémia num curto espaço de tempo, quer por hipoglicémia (coma hipoglicémico), quer por hiperglicémia (cetoacidose diabética e coma hiperosmolar na diabetes tipo 1 e 2, respectivamente).

CETOACIDOSE DIABÉTICA COMO COMPLICAÇÃO DA DIABETES MELLITUS

A CAD é um estado patológico caracterizado por hiperglicémia, acidose metabólica, desidratação e cetose, resultante de uma deficiência de insulina. Afecta sobretudo pessoas com diabetes tipo 1, embora haja também casos descritos de CAD em diabéticos tipo 2, nomeadamente em Afro-Americanos e algumas minorias étnicas ^[3], e sob determinadas circunstâncias, nomeadamente em situações de trauma, cirurgia ou infecção. ^[4] Em 2009, 13% dos internamentos por descompensação/complicações da diabetes nos hospitais do SNS foram por cetoacidose diabética. É de referir, contudo, que as situações clínicas de CAD têm vindo a diminuir, devido à melhoria dos cuidados de saúde, diagnóstico precoce e educação dos doentes. ^[2]

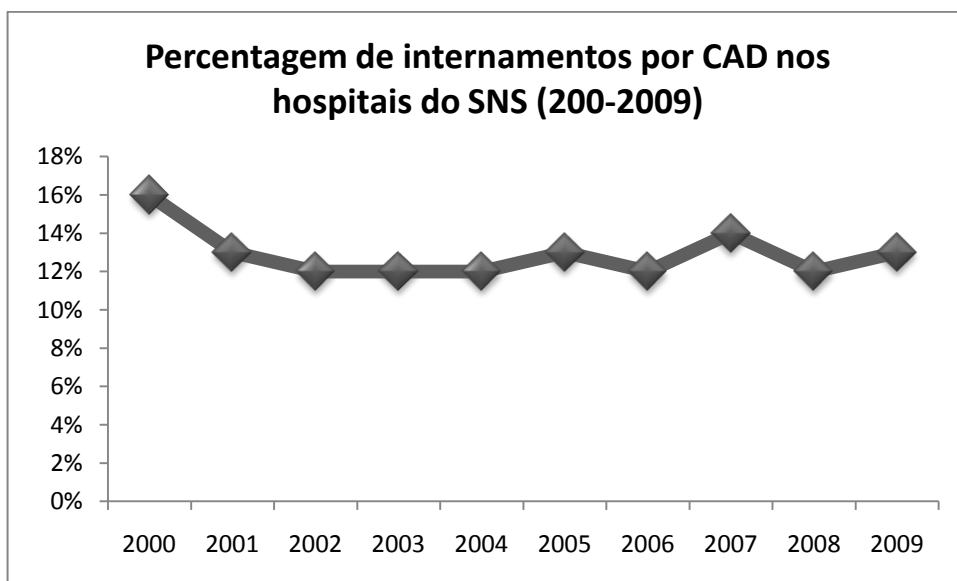


Gráfico 2 – Percentagem de internamentos por CAD nos hospitais do SNS (200-2009).

Adaptado de *Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 2010*

Muitas vezes, a CAD é a forma de apresentação inaugural da diabetes (em cerca de 20 a 30% dos doentes com diabetes tipo 1). ^[4]

Se diagnosticada e tratada correctamente, a CAD tem um bom prognóstico, sendo, na maioria das vezes, prontamente revertida. ^[6]

CAUSAS/ FACTORES PRECIPITANTES

Em grande parte dos casos, a CAD é precipitada por factores desencadeantes identificáveis. Entre eles, encontram-se mais frequentemente estados infecciosos (responsáveis por cerca de 30-50% dos casos ^[4]) ou a omissão inadvertida ou deliberada da administração de insulina exógena. A maioria das infecções são pneumonias ou infecções do trato urinário. ^[4] Qualquer que seja a situação, desde que geradora de stress, pode precipitar o desencadeamento de CAD, nomeadamente: acidente vascular cerebral, enfarte agudo do miocárdio, traumatismos, choque, hipovolémia, queimaduras, embolia pulmonar, gravidez ou ingestão de drogas. ^[3] Foram relatados casos em que altas doses de corticóides, antipsicóticos atípicos e alguns fármacos imunossupressores precipitaram o aparecimento de CAD em indivíduos sem diagnóstico prévio de diabetes mellitus. ^[7,8]

Contudo, apesar da existência já demonstrada de inúmeros factores associados ao aparecimento de CAD, por vezes esta complicação da diabetes ocorre sem que se consiga identificar o mecanismo precipitante.

A cetoacidose diabética como forma de apresentação inaugural da diabetes é mais comum em crianças mais jovens (< 5 anos) e em crianças cujas famílias não têm acesso imediato a cuidados médicos, por razões de ordem social ou económica. ^[9]

Um caso particular é o dos doentes que usam sistemas com bomba de perfusão subcutânea de insulina (embora raro, uma vez que as bombas têm sistemas de alerta para quando existe oclusão do cateter que interfere com a perfusão), nos quais o desenvolvimento de CAD pode estar relacionado problemas intrínsecos à bomba (obstrução ou perda do

posicionamento correcto do cateter de infusão, presença de bolhas ou dobras no circuito de infusão, término de insulina contida no dispositivo, presença de infecção no local do cateter ou bateria fraca) ou por problemas extrínsecos ao sistema (baixa adesão às orientações recebidas do médico, permanecendo sem insulina proveniente do sistema por tempo superior àquele recomendado, sem administração compensatória de insulina por via convencional). Qualquer desses problemas promove a interrupção temporária da infusão de insulina e, como a bomba funciona apenas com insulina de acção rápida, a CAD pode instalar-se em pouco tempo. Contudo, a maioria dos estudos tem demonstrado que o uso adequado da bomba de perfusão de insulina, em doentes correctamente seleccionados, tem um baixo risco de desenvolvimento de CAD, em comparação com o tratamento com múltiplas injeções de insulina. ^[10-12]

A importância da não adesão e factores psicológicos na incidência de CAD tem sido alvo de estudos: estima-se que problemas psicológicos complicados por distúrbios alimentares possam estar na origem de mais de 20% dos episódios de cetoacidose recorrente em mulheres jovens. Rydal, A. C. et al, num estudo publicado em 1997, refere que uma em cada 30 mulheres jovens com diabetes tipo 1 tem distúrbios alimentares. ^[13] De entre os diferentes factores que podem levar a omissão da administração de insulina em doentes jovens, destacam-se o medo de aumento de peso e hipoglicémia, rebeldia (sobretudo em adolescentes) e stress relacionado com a diabetes. ^[4]

A tabela seguinte resume as principais causas precipitantes de CAD:

Causas Precipitantes de CAD	
Forma de apresentação inicial de diabetes	
Infecção Aguda	Pneumonia Infecção urinária
Omissão da Administração de Insulina Exógena	
Doença Aguda	Enfarte do miocárdio AVC Pancreatite Aguda Cirurgia Trauma
Fármacos	Corticosteróides Tiazidas Simpaticomiméticos Nutrição parenteral exclusiva

Tabela 2: Causas precipitantes de CAD.

Adaptado de Umpierrez G. E. et al. *Diabetic Ketoacidosis: Risk factors and management strategies* (2003).

FISIOPATOLOGIA

A patogenia da CAD relaciona-se com a deficiência de insulina, associada a um aumento das hormonas de contra-regulação, nomeadamente glucagon, cortisol, catecolaminas e GH, que levam a um aumento da síntese de glicose a nível hepático e uma diminuição da sua utilização ao nível dos tecidos periféricos, resultando em hiperglicémia e hiperosmolaridade.^[3]

Em indivíduos saudáveis, durante o jejum, a glicose sanguínea é mantida constante, entre 3.9 a 6.1 mmol/L (70-110 mg/dl), por um processo controlado de balanço entre a produção hepática de glicose e a sua utilização pelos tecidos periféricos. A insulina controla a produção hepática de glicose, por supressão da neoglicogénese e glicogenólise hepáticas. Nos tecidos periféricos, como o tecido muscular, a insulina promove o anabolismo proteico, a absorção de glicose e a síntese de glicogénio, e inibe a glicogenólise, funcionando também como um potente inibidor da lipólise, da oxidação de ácidos gordos livres e da cetogénese. Por sua vez, as hormonas contra-reguladoras promovem vias metabólicas opostas à acção da insulina, quer no fígado, quer nos tecidos periféricos, resultando assim um equilíbrio que permite manter constante o nível de glicémia nos seus valores normais. ^[4]

Quando há um défice de insulina, todo o equilíbrio descrito fica alterado, sucedendo-se então uma cadeia de eventos que culminam com a instalação de um quadro de cetoacidose. Nestas circunstâncias, os tecidos passam a metabolizar principalmente gorduras, ao invés de hidratos de carbono. Uma vez que a insulina é uma hormona anabólica, a sua deficiência favorece os processos catabólicos, nomeadamente a lipólise, proteólise e glicogenólise.

O aumento da lipólise leva a um aumento da produção de ácidos gordos livres, que são oxidados no sistema microsomal hepático e convertidos em acetil-CoA. Quando a produção de acetil-CoA ultrapassa a capacidade de utilização hepática, esta substância passa a actuar como substrato para a produção de corpos cetónicos ^[14] (β - hidroxibutirato, acetoacetato e acetona (a acetona, um produto da descarboxilação não enzimática do acetoacetato, não é um ácido ^[4])), causando cetonémia e acidose metabólica com *anion gap* aumentado. ^[3,5]

A hiperglicémia presente na CAD, causada pela diminuição da utilização periférica de insulina, aumento da secreção hepática de glicose (por aumento da neoglicogénese e da glicogenólise) e diminuição da sua excreção, tem como consequência o aumento da osmolaridade plasmática, que leva à deslocação de fluidos do espaço intracelular para o

espaço extracelular, com desenvolvimento de desidratação celular. Concomitantemente, uma vez ultrapassado o limiar renal, surge glicosúria e diurese osmótica, induzindo também a perda de volume extracelular. Essa diurese é a principal responsável pela perda de fluidos na CAD, bem como pela perda de electrólitos. [3,5]

O esquema seguinte ilustra os mecanismos fisiopatológicos que conduzem à CAD:

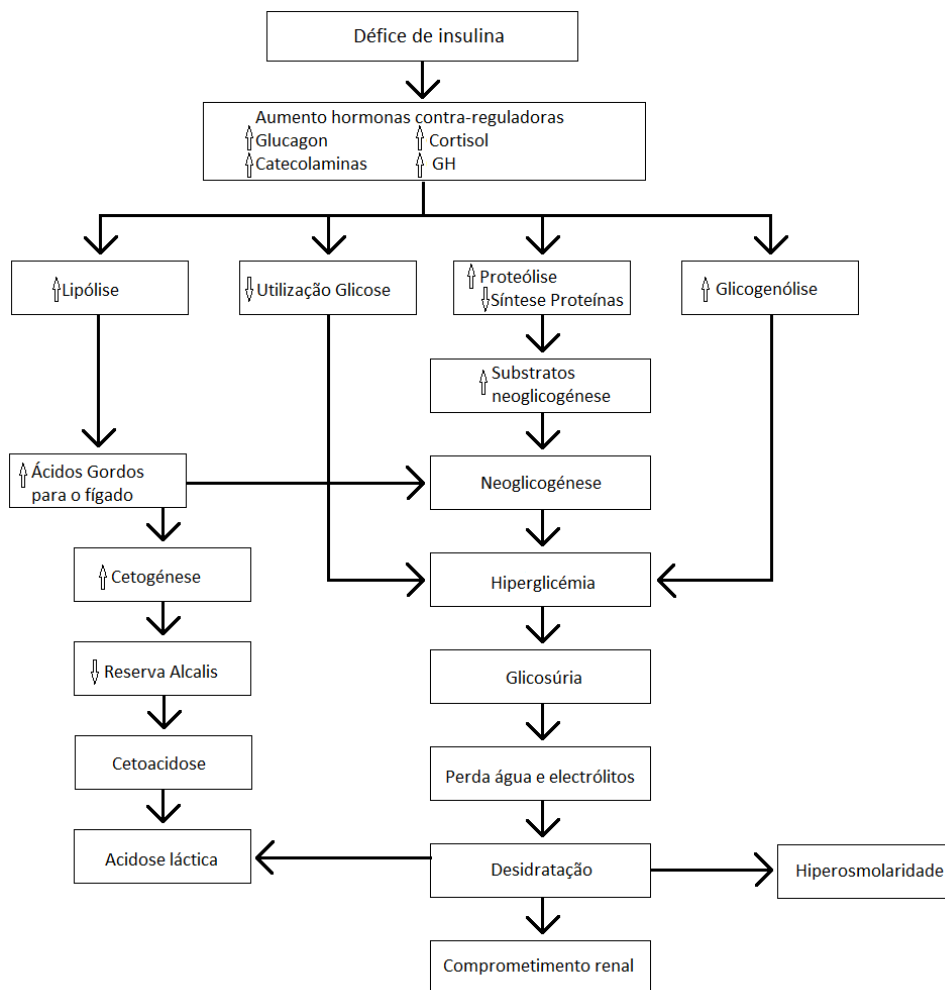


Imagem 1 – Fisiopatologia da CAD.

Adaptado de Wolfsdore, J. et al. *Diabetic Ketoacidosis in Infants, Children, and Adolescents* (2006).

CLÍNICA E DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

O desenvolvimento de uma cetoacidose ocorre de uma forma rápida, habitualmente em menos de 24 horas, apesar de alguns sintomas poderem estar presentes durante vários dias, precedendo o aparecimento da cetoacidose. Esta patologia tende a atingir, como já foi dito, sobretudo doentes diabéticos tipo 1.

Os sintomas de apresentação são, geralmente, náuseas, vômitos (em 50-80% dos doentes) e dor abdominal (em 30% dos doentes) ^[15], com história de agravamento da disfunção metabólica, nomeadamente poliúria e polidipsia, perda de peso e astenia variáveis, seguidos de sonolência, diminuição do nível de consciência e, eventualmente, coma (em 10% dos casos). ^[14] Os mecanismos da dor abdominal ainda não estão completamente esclarecidos, mas poderão estar relacionados com atraso no esvaziamento gástrico, esofagite com ulceração (síndrome de Mallory-Weiss)^[4], pancreatite subaguda, expansão da cápsula hepática, ou isquemia intestinal. ^[3]

Relativamente aos sinais encontrados ao exame físico, é possível encontrar sinais de desidratação, hipotensão e taquicardia (por hipovolémia), hálito cetónico e respiração de Kussmaul (um padrão respiratório profundo e difícil, com hiperventilação como compensação respiratória para a acidose metabólica, descrito pela primeira vez em 1874 por Adolph Kussmaul, um médico alemão que encontrou este tipo de respiração nos seus doentes diabéticos com cetoacidose) ^[16] A gasometria de um doente com respiração de Kussmaul revelará uma baixa pCO₂, devido ao aumento respiratório forçado: doente sente um impulso para respirar profundamente, uma "fome de ar", que parece quase involuntária. ^[3] Geralmente, o doente encontra-se apirético, mesmo existindo uma infecção que precedeu o aparecimento de CAD. No entanto, existindo hipertermia, é provável que a infecção esteja inevitavelmente

presente. ^[15] O coma é uma situação observada mais frequentemente em doentes com mais de 65 anos, sendo pouco comum em doentes com idades inferiores a 40 anos. ^[4]

Os diagnósticos diferenciais da cetoacidose são colocados sobretudo se o doente não tem uma história prévia conhecida de diabetes, dado que com história prévia de doença conhecida, o diagnóstico se torna mais fácil. A cetoacidose alcoólica é um destes diagnósticos a considerar, que pode também apresentar-se com náusea e vômitos, mas neste caso, os doentes têm habitualmente uma longa história de abuso etílico, e ausência de hiperglicémia. Esta ausência de hiperglicémia resulta da fome associada à depleção de glicogénio e ao comprometimento da neoglicogénese (este devido à diminuição de nicotinamida adenosina dinucleótido, um co-factor crucial para a utilização de precursores da neoglicogénese) ^[4]

Importa também referir, que alguns doentes com ingestão alimentar reduzida (abaixo de 500 calorias/dia), podem apresentar cetose, por fome, uma vez que devido ao défice de aporte de glicose, o organismo passa a utilizar corpos cetónicos como fonte de energia, sendo este também um diagnóstico a colocar perante um doente que vemos pela primeira vez. No entanto, nestes casos, a glicémia é sempre normal, e em indivíduos saudáveis, não há acidose, por um mecanismo da adaptação, em que os rins se tornam capazes de excretar grandes quantidades de amónia, de forma a compensar o aumento da produção de ácidos. Assim se compreende que um doente com cetose por fome, não diabético, raramente apresenta um bicarbonato sérico abaixo dos 18 mEq/L. ^[4]

Importa ainda distinguir a cetoacidose diabética de outras situações que cursam com acidose metabólica com *anion gap* aumentado, nomeadamente insuficiência renal crónica, acidose láctica e overdose de salicilatos, metanol, paraldeído ou etileno de glicol. ^[3,4]

É importante referir aqui, que cetose e acidose não são sinónimos: a cetose foi identificada por Stephen Moody em 1969, sendo o metabolismo de conversão de lípidos em ácidos gordos e corpos cetónicos efectuado pelo fígado; a acidose é a diminuição do pH

sanguíneo, por haver um excesso relativo de iões H^+ que não são tamponados pelos tampões fisiológicos, de entre os quais, o mais importante é o ião bicarbonato. Assim, deste modo, na cetoacidose, o aumento da concentração de H^+ , resultante da produção de ácidos cetónicos é inicialmente tamponado pelo bicarbonato. À medida que a concentração de H^+ excede a capacidade de tampão do bicarbonato, as reservas deixam de ser capazes de compensar o excesso de produção de iões H^+ , resultando daí a acidose. ^[14]

Em suma, pode dizer-se que o diagnóstico de CAD se baseia na clínica encontrada, que pode variar de doente para doente, e nos resultados laboratoriais encontrados.

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO E PARÂMETROS LABORATORIAIS

A avaliação laboratorial inicial num doente com suspeita de CAD deve ter em conta: hemograma, glicémia, electrólitos séricos (com cálculo do *anion gap*), osmolalidade sérica, azoto ureico, creatinina sérica, cálcio, fósforo e magnésio, gasometria arterial e corpos cetónicos séricos ou na urina. Se se suspeitar de uma causa infecciosa para o quadro clínico, é de igual modo importante efectuar culturas na urina, sangue ou outros tecidos. ^[17]

De acordo com a American Diabetes Association (ADA), os critérios bioquímicos para diagnóstico e classificação da severidade da CAD são os descritos na tabela 3:

Critérios de diagnóstico de CAD			
	Leve	Moderada	Severa
Glicémia (mg/dl)	> 250	> 250	> 250
pH arterial	7.25 - 7.30	7.00 - 7.24	< 7.0
Bicarbonato sérico (mEq/L)	15 - 18	10 - 15	< 10
Corpos cetónicos na urina	+	+	+
Corpos cetónicos no sangue	+	+	+
Osmolalidade sérica efectiva	Variável	Variável	Variável
Anion Gap	> 10	> 12	> 12
Alteração sensorial ou obnubilação	Alerta	Alerta/sonolência	Letargia/coma

Tabela 3: Critérios de Diagnóstico de CAD, definidos pela ADA.

Adaptado de Umpierrez G. E. et al. *Diabetic Ketoacidosis: Risk factors and management strategies* (2003).

O grau de severidade da acidose metabólica pode não se encontrar estreitamente relacionado com o grau de severidade da hiperglicémia: existem casos descritos de cetoacidose com relativa normoglicémia (glicémia < 250 mg/dl). Este fenómeno pode ocorrer durante a gravidez, em doentes com vómitos ou jejum prolongado. De forma similar, concentrações relativamente baixas de glicose podem ser encontradas se houver comprometimento da neoglicogénese, como no caso de doentes com abuso etílico ou insuficiência hepática. [4]

A chave do diagnóstico é assim, a tríade de:

- Hiperglicémia
- Acidose metabólica
- Elevação da concentração de corpos cetónicos circulantes (cetonémia).

A avaliação do aumento da cetonémia é habitualmente efectuada através da reacção de nitroprussiato de sódio, que dá uma indicação semiquantitativa dos níveis de acetoacetato e

acetona. No entanto, este reagente pode subestimar a severidade da cetoacidose, dado não reconhecer a presença de β -hidroxibutirato (o produto metabólico major na CAD).^[18,19]

Os profissionais de saúde e os diabéticos têm ainda disponível, um dispositivo para medição da cetonémia em ambulatório, o *Precision Xtra Beta-Ketone*[®], a realizar de um modo semelhante à medição da glicémia capilar.

A título de interesse histórico, é de referir que foram usados anteriormente testes enzimáticos rápidos e específicos, com tiras reagentes, que mediam o β -hidroxibutirato e o acetoacetato em amostras de pequeno volume de urina^[20] (*Ketostix*[®]), que já não são usados actualmente.

A acumulação de cetoácidos resulta numa acidose metabólica com *anion gap* aumentado. O *anion gap* plasmático é calculado subtraindo os aniões mensuráveis (cloro e bicarbonato) pelos catiões plasmáticos mensuráveis (sódio). Um *anion gap* normal representa os aniões não medidos no plasma, varia entre 10 a 12 mmol/L e é dado pela fórmula:

$$HA = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-).^{[21]}$$

Na CAD é também comum a presença de leucocitose, não específica, que pode ser atribuída à desidratação e stress.^[3,14,22] No entanto, uma contagem de leucócitos $>25000/mm^3$ é sugestiva de uma infecção bacteriana subjacente.^[3,4]

A CAD está associada a défices de sódio, potássio, magnésio, fósforo e água. Ocorre desidratação intracelular, por um mecanismo em que a água é “arrastada” para o espaço extracelular por hiperglicémia nesse compartimento.^[4]

O sódio sérico total está habitualmente diminuído, o que é explicado pelo fluxo de água para o compartimento intravascular devido à hiperglicémia e também pela diurese osmótica. A concentração plasmática, por outro lado, pode estar quer elevada, quer diminuída. Uma concentração elevada significa que houve uma perda de água intensa, superior à perda de sódio. Uma concentração diminuída pode ser por diluição ou por hiperglicémia e o seu

efeito osmótico. A concentração plasmática deve ser corrigida de acordo com a glicémia: para cada 100 mg/dl de glicose acima dos 100 mg/dl adiciona-se 1,6 mEq à natrémia, para que se possa apurar a severidade das perdas de água e sódio, fazendo uma avaliação correcta. As alterações de concentração do sódio apresentam uma maior importância em crianças, já que nestas, há maior tendência a desenvolvimento de edema cerebral por hiponatrémia. ^[4]

Quanto ao potássio, o valor corporal total está sempre diminuído (em cerca de 5 mEq/kg), mas a sua concentração sérica pode ser normal, alta ou baixa, apesar de a tendência maioritária ser para concentrações normais ou elevadas. ^[23,24] A hipocaliémia é considerada o distúrbio electrolítico com maior risco de vida durante o tratamento da CAD. A diminuição do potássio total deve-se à perda urinária desse ião, embora a presença de vômitos também desempenhe um papel importante. O hiperaldosteronismo secundário relacionado com a depleção de sódio e a presença de cetoácidos de carga negativa no líquido tubular aumentam ainda mais as perdas urinárias de potássio. Se ocorrer hipercaliémia, esta deve-se ao movimento de potássio do meio intracelular para o extracelular devido à saída de água do interior das células por hiperglicémia (efeito osmótico). Além disso, a insulinopenia diminui a entrada de potássio para o interior das células (porque diminui a actividade da $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$), levando a que esta se mantenha no meio extracelular. ^[6]

Verifica-se ainda, que 21-79% dos doentes com CAD apresentam hiperamilasémia, sendo que existe uma correlação entre esta e a presença de sintomas gastrointestinais, concentração de triglicéridos e estudos imagiológicos pancreáticos. Além disso, constata-se também que a avaliação da amilasémia é significativamente superior horas após a admissão hospitalar, comparativamente à avaliação inicial. A causa para a hiperamilasémia parece ser multifactorial, destacando-se como causas principais, a libertação de amilase salivar e a redução da clearance renal de amilase. ^[4,25]

Foi também demonstrado que em 29-41% dos doentes com CAD existe um aumento não específico da lipase sérica, mesmo na ausência de evidência clínica ou radiológica de pancreatite. [4,26]

CONDUTA E TRATAMENTO

Em primeiro lugar, é necessário, após a confirmação do diagnóstico de CAD, procurar o factor precipitante (infecção, omissão da insulino-terapia, entre outros já discutidos anteriormente). Deve avaliar-se o grau de desidratação e grau de consciência, tendo em conta a escala de coma de Glasgow:

ESCALA DE COMA DE GLASGOW		
Abertura ocular	Espontânea	4
	Estimulação	3
	Dor	2
	Sem resposta	1
Resposta verbal	Orientado	5
	Confuso	4
	Inapropriada	3
	Incompreensível	2
	Sem resposta	1
Resposta motora	Obedece comando	6
	Localiza a dor	5
	Movimentos inespecíficos (reflexo de retirada)	4
	Flexão à dor	3
	Extensão à dor	2
	Sem resposta	1

Tabela 4 – Escala de coma de Glasgow

O sucesso da terapêutica da CAD depende da identificação do factor precipitante/desencadeante, da sua resolução e da correcção das alterações metabólicas e hormonais instaladas aquando da descompensação metabólica.^[27] Para tal, deve ter-se sob vigilância e monitorização, quer o estado clínico, quer o ponto de vista do equilíbrio ácido-base.

Os objectivos terapêuticos são assim:

1. Restabelecer o volume circulatório e melhorar a perfusão tecidual;
2. Normalizar a glicémia;
3. Remover os cetoácidos séricos;
4. Corrigir os desequilíbrios electrolíticos.^[4]

O conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desencadeamento da CAD permite estabelecer, de modo racional, o plano terapêutico. Para atingir estes objectivos do plano, são instituídas um conjunto de medidas que incluem a hidratação endovenosa, a reposição de electrólitos, a administração de insulina exógena, e se necessário, a terapêutica com bicarbonato.^[27]

Apesar de não haver resultados de benefícios claros com o internamento em UCI, a maioria dos doentes, nos Estados Unidos, é tratada nestas unidades. Guillermo Umpierrez et al, num artigo publicado em 2003, consideram que se justifica apenas o internamento em UCI doentes com CAD severa ou doença grave como causa precipitante da CAD (nomeadamente EAM, sépsis, hemorragia gastro-intestinal), defendendo que os doentes com CAD moderada devem ser tratados em unidades de internamento comuns, como a enfermaria de medicina ou de endocrinologia.^[4] Em Portugal, a maioria dos doentes com CAD grave é internada nas enfermarias de medicina ou endocrinologia.

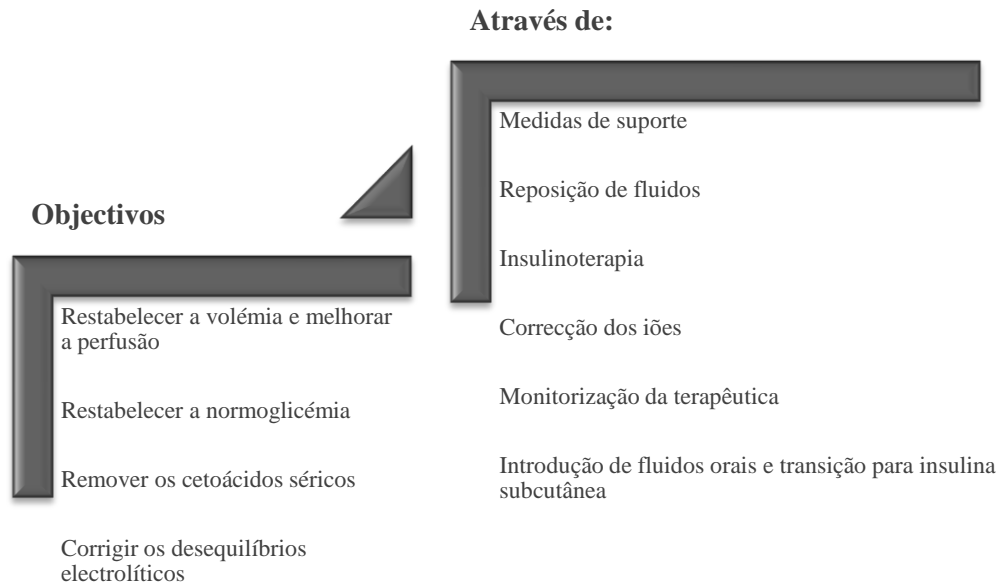


Tabela 5 – Objectivos terapêuticos na CAD.

Medidas de suporte

Manter a via aérea permeável;

Estabelecer via de acesso endovenosa;

Monitorizar a função cardíaca (ter em conta alterações que possam indiciar hiper ou hipocaliémia, nomeadamente no que diz respeito às ondas T);

Oxigenioterapia se comprometimento circulatório severo ou choque;

Se febre, e confirmando-se infecção, iniciar antibioterapia, após colheita de sangue ou outros tecidos para cultura; [28]

Reposição de fluidos

A reposição de fluidos constitui uma medida terapêutica imprescindível e prioritária no tratamento da CAD, uma vez que os doentes se encontram inevitavelmente desidratados e com défice de sódio, potássio e cloro, como resultado da diurese osmótica. [29]

A expansão do volume extracelular com soluções endovenosas resulta numa melhoria significativa da hiperglicémia, hipertonicidade e da acidose metabólica, devido a um declínio das hormonas contra-reguladoras e melhoria da perfusão renal, que conduz a um aumento da clearance urinária de glicose, por aumento do débito urinário. [4,27] Assim, o objectivo primordial é a correcção dos défices de água e electrólitos nas primeiras 24-48h, para restaurar o volume intravascular e conseqüentemente, o espaço extra-celular. [29]

Estudos publicados [30], demonstraram a eficácia e segurança de terapêutica hídrica, iniciada previamente à administração de insulina, havendo uma redução significativa da azotémia e glicémia, sem agravamento da acidose metabólica. Assim, sempre que se suspeita de CAD, deve ser colocado um cateter endovenoso e iniciada perfusão salina.

A principal complicação da fluidoterapia resulta da administração excessiva ou insuficiente de soro endovenoso. A administração em excesso pode contribuir, sobretudo em crianças e idosos, para edema cerebral (sobretudo quando há diminuição rápida da osmolaridade extra-celular), síndrome de dificuldade respiratória do adulto e acidose metabólica hiperclorémica. No entanto, aquilo que é mais frequente é a administração por defeito, em que não há reposição do volume adequado à restituição da volémia.

Na fase inicial, a maioria dos autores defende que devem usar-se soluções salinas isotónicas (0.9%), que permitem uma correcção da volémia, sem indução de rápida descida da osmolaridade extra-celular. Geralmente, 1-2L a 10-20mL/Kg/h, é suficiente para restituir a pressão sanguínea e a perfusão renal. Nas situações de choque hipovolémico, pode recorrer-se a soluções coloidais (albumina ou plasma). [4,27,29]

Após a correcção da depleção do volume intravascular (e restituição de sódio sérico acima dos 155 mmol/L), a perfusão pode ser reduzida para um débito de 4-14mL/Kg/h e substituída por uma solução hipossalina (NaCl a 0.45%), dependendo da concentração plasmática de sódio e do estado de hidratação. Preconizou-se, com base no facto de na CAD

existir uma perda de água superior à de iões que, na ausência de depleção grave da volémia, devem ser preferidas soluções hipotónicas. A administração destas diminui rapidamente a osmolaridade no compartimento extra-celular, promovendo a entrada de água para dentro das células que ainda se encontram em hiperosmolaridade. [27, 32]

Em crianças, a desidratação é habitualmente de 7-10%. É recomendado, na primeira hora, um débito de 10-20mL/Kg/h de solução salina isotónica endovenosa, que pode ser repetida em casos de desidratação severa, no entanto, a administração inicial de fluidos não pode ultrapassar os 50mL/Kg durante as primeiras 4 horas. Nas horas subsequentes, até às 48 horas, deve procurar atingir-se a reposição total da volémia, com soluções iso ou hipotónicas a 0.45% (dependendo da concentração de cloro), a um ritmo de 5 mL/Kg/h. [32]

Durante o tratamento da CAD, verifica-se que a hiperglicémia é habitualmente corrigida mais precocemente que a acidose. Quando a glicose descer abaixo dos 250 mg/dL, a terapêutica de restituição de fluidos deve incluir 5-10% de dextrose para permitir a administração contínua de insulina até a cetonémia ser controlada, evitando assim a hipoglicémia. Esta posição é controversa relativamente ao nível de glicémia a partir do qual se deve iniciar a administração de dextrose. [28]

É importante que a reposição de fluidos seja ajustada às perdas urinárias, de modo a que não haja um atraso na correcção dos electrólitos e do défice de água.

Insulinoterapia

A fluidoterapia isolada não reverte a cetose nem normaliza o pH. Assim, é necessária a administração de insulina exógena para o tratamento efectivo da hiperglicémia e da cetoacidose.

A insulina actua de modo multifactorial, inibindo a libertação de glucagon pelas células α pancreáticas e revertendo os efeitos hepáticos do glucagon, com resultante supressão

da neoglicogénese e cetogénese hepáticas. Aumenta ainda a utilização periférica de glicose, diminuindo assim a sua concentração sérica. Para além disso, a insulinoterapia inibe a libertação de ácidos gordos livres do tecido adiposo e diminui a cetogénese. A utilização de regimes com baixas doses de insulina, administrada, quer por via endovenosa, quer subcutânea ou intramuscular, é geralmente aceite e promove um estado de equilíbrio de queda linear de glicose de 80-150 mg/dL/h (sempre que este objectivo não seja atingido, deve aumentar-se o ritmo de administração de insulina). As vantagens deste esquema sobre os esquemas com altas doses de insulina usados anteriormente (até aos anos 70) são a menor frequência de hipoglicémia e hipocaliémia e uma resposta ao tratamento mais previsível. Por estes motivos, apesar de haver uma eficácia semelhante com os esquemas de baixas doses versus esquemas de altas doses, é preferível usar esquemas de baixas doses. É também de realçar o facto de os esquemas de baixas doses permitirem obter um nível de insulinémia que é semelhante ao nível após uma refeição rica em hidratos de carbono e, portanto, mais fisiológico. [4,27]

A insulina usada no tratamento da CAD é a insulina de acção rápida, ou regular. Quando usada por via subcutânea, tem um pico de actuação entre as 2 e as 4 horas, com uma duração de acção de 6 horas. Se administrada por via endovenosa, a sua semi-vida é de cerca de 20 minutos, devendo ser administrada em perfusão contínua. [27]

Em doentes com CAD severa e/ou compromisso cardiovascular significativo, é preferível o tratamento com insulina regular endovenosa, em perfusão contínua. A perfusão intermitente ou em bólus deve ser evitada devido à curta semi-vida da insulina regular. A maioria dos autores recomenda uma perfusão contínua de insulina regular de 0.1 U/Kg/h até a glicose sanguínea chegar aos 250mg/dL. Nesse momento, deve ser adicionada à perfusão de NaCl, dextrose a 5%, como já foi referido (para prevenir a hipoglicémia), e reduzida a infusão de insulina para 0.05 U/Kg/h. Poderá ter que se alterar o ritmo de perfusão de dextrose, de

forma a manter os níveis de glicémia aproximadamente nos 200mg/dL. Estes autores defendem que não é necessário um bólus inicial quando se usa exclusivamente a via endovenosa, devido à rápida obtenção dos níveis plasmáticos de insulina adequados por esta via, e pelo risco acrescido de edema cerebral ^[17,27,28], embora outros autores considerem pertinente a infusão de um bólus inicial de 0.1 U/Kg/h. ^[4,32] Independentemente do esquema terapêutico utilizado, é necessária a monitorização do estado clínico e bioquímico do doente e a determinação da glicémia a cada hora.

Em doentes conscientes, com CAD moderada, a administração de baixas doses de insulina regular em bólus com intervalos de 1-2h por via subcutânea ou intra-muscular, mostrou ser tão eficaz na diminuição da glicémia e da concentração de corpos cetónicos como a infusão endovenosa. ^[33] É importante referir que a insulina lispro ou aspart podem representar alternativas seguras e eficazes à insulina regular em tratamento por via subcutânea, mas não estão indicadas para a via endovenosa. ^[4,17,32] A insulina glulisina é o único análogo rápido a poder ser usado por via subcutânea e endovenosa.

Em doentes com hipotensão e hiperglicémia severa, a administração de insulina pode ser seguida de colapso vascular, facto relacionado com a redução da concentração plasmática de glicose e a troca de água do espaço extracelular para o espaço intracelular. Estes doentes devem previamente ser tratados com medidas agressivas de hidratação exclusivas, até que a pressão sanguínea seja estabilizada. ^[4]

Potássio

A redução do potássio corporal é o desequilíbrio electrolítico mais preocupante na CAD. Apenas 2% deste ião se encontra no compartimento extra-celular. É de extrema importância quantificar o potássio sérico antes de iniciar a insulino-terapia e, caso se encontre abaixo dos 3.5mEq/L, deve ser administrado um suplemento de potássio, e monitorizados os

seus níveis, porquanto a insulino-terapia pode diminuir ainda mais os níveis séricos deste ião. Apesar de haver uma depleção do potássio total corporal, muitas vezes a caliémia é normal ou mesmo elevada. A hipocaliémia como sinal de apresentação inicial pode estar relacionada com duração prolongada de doença. Por outro lado, hipercaliémia está relacionada primariamente com diminuição da função renal. Os vômitos e a desidratação graves (pela diurese osmótica) podem promover a diminuição do potássio total corporal. A expansão do volume, correcção da acidose e insulino-terapia, facilitam a entrada de potássio nas células, e diminuem assim a concentração sérica de potássio.^[32] Desta forma, independentemente do valor do potássio inicial, 2/3 dos doentes desenvolvem hipocaliémia após 12 horas de terapêutica se, entretanto, não for iniciada a reposição de potássio.^[27]

O suplemento de potássio a administrar depende dos seus níveis séricos, tendo como objectivo uma concentração sérica entre 4-5mEq/L. Se a caliémia for maior que 5mEq/L, não é necessário suplemento, no entanto, os níveis devem ser cuidadosamente vigiados, para a possível necessidade de reposição. Se a caliémia for menor que 3.5mEq/L, deve ser administrado cloreto de potássio 40mEq/h até que o potássio ultrapasse os 3.5mEq/L, com a perfusão deste ião iniciada logo no primeiro soro, evitando assim a hipocaliémia grave (apesar de alguns autores defenderem que não se deve colocar logo no primeiro soro pela possibilidade de desencadear arritmias). Para níveis entre os 3.5 e os 5mEq/L, deve iniciar-se a reposição com 20-40mEq/L.^[27,32]

A monitorização electrocardiográfica é útil, constituindo-se com um indicador precoce de hiper ou hipocaliémia grave.

Após a resolução da CAD, muitos doentes ainda apresentam défice de potássio corporal, sendo por vezes necessária utilização de suplemento oral durante vários dias.^[27]

Bicarbonato

O uso do bicarbonato na CAD é um assunto controverso. Estudos realizados mostraram que não há benefício na administração de bicarbonato perante doentes com um pH de 6.9-7.1, e outros revelaram que a sua administração pode mesmo ser prejudicial para estes doentes.^[15,32] Nenhum estudo foi efectuado em doentes com pH abaixo de 6.9.

A defesa da sua utilização presume que a acidose contribui para a morbilidade e mortalidade da CAD. Sabe-se que a acidose metabólica grave pode levar a comprometimento da contractilidade do miocárdio (por ter um efeito ionotrópico negativo sobre o músculo cardíaco), vasodilatação cerebral, coma e mesmo complicações gastrointestinais graves. Contudo, a reposição hídrica e a insulino-terapia, corrigindo os desequilíbrios electrolíticos, revertem também a acidose. Discute-se então qual a vantagem da correcção da acidose através da administração endovenosa de bicarbonato.

A perfusão de soluções bicarbonatadas tem vários inconvenientes, entre os quais o agravamento da hipocaliémia, pela entrada de potássio para o espaço extra-celular, e a alcalose metabólica, que se verifica pela associação da paragem da cetogénese, concomitante com a contínua metabolização dos corpos cetónicos e administração de bicarbonato exógeno.

Actualmente, não existe consenso relativo a quando e que quantidade de bicarbonato iniciar. Alguns autores defendem que se deve iniciar quando o pH for inferior a 7.0 e outros, quando inferior a 6.9.^[27] Kitabchi, por exemplo, defende a perfusão de 44mEq de bicarbonato de sódio isotónico se o pH se encontrar entre 6.9 e 7.0 e de 88mEq se o pH for inferior a 6.9.^[30]

Fósforo

O fósforo é também um ião predominantemente intracelular, que migra para o compartimento extracelular durante a cetoacidose. Os níveis iniciais deste ião podem assim

ser normais, ou elevados. No entanto, a diurese osmótica leva também à perda deste ião, e redução da reserva corporal. À medida que o tratamento é estabelecido, o fósforo volta a entrar nas células, contribuindo para a posterior hipofosfatémia.

A terapêutica de reposição do fósforo é um assunto controverso. Sabe-se que, de facto, os depósitos de fósforo se encontram bastante diminuídos, mas até que ponto a terapêutica de reposição contribui para a melhoria da situação clínica do doente? Não há ainda evidências. Teoricamente, a reposição do fósforo previne potenciais complicações da hipofosfatémia, como a depressão respiratória, anemia hemolítica, fraqueza muscular e disfunção cardíaca. No entanto, a administração excessiva acarreta consigo efeitos adversos como hipocalcémia, tetania e calcificação dos tecidos moles. ^[4,5,27] A maioria dos estudos randomizados efectuados não mostrou benefícios significativos com o emprego por rotina da terapêutica de reposição de fósforo na CAD. ^[30,35] No entanto, independentemente das opiniões diversas, os níveis séricos de fósforo devem ser monitorizados e repostos sempre que se encontrem abaixo de 1.0mg/dL. Se se decidir pela reposição do défice de fósforo, esta deve ser realizada por intermédio de um sal, fosfato de sódio ou de potássio. A perfusão não deve exceder os 10 mmol/h. ^[27]

Outros iões

Magnésio: apesar de também haver uma depleção deste ião, não se conhece bem a relevância clínica do seu défice. Se o magnésio for inferior a 1.8mEq/L ou houver tetania, pode ser administrado sulfato de magnésio, na dose de 5g em 500 ml de solução salina a 0.45% em 5 horas. ^[5]

Cálcio: pode haver perda de cálcio, mas a sua reposição apenas está indicada na hipocalcémia sintomática. ^[5]

Sódio: a reposição do sódio é feita com a administração de solução salina a 0.9%. ^[5]

Monitorização da terapêutica

O sucesso do tratamento da CAD requer monitorização frequente do estado clínico e metabólico do doente. É importante monitorizar os sinais vitais, volume e ritmo de administração de fluidos, dose de insulina administrada, perdas urinárias, de forma a poder constatar a eficácia ou a falha da terapêutica instituída. A cada 1-2 horas deve ser quantificada a glicémia capilar, e a cada 4 horas, deve ser colhida amostra de sangue para averiguar os níveis de electrólitos, glicose, creatinina, azoto ureico, fósforo e pH venoso.

Introdução de fluidos orais e transição para insulina subcutânea

Os doentes com CAD severa devem ser tratados com insulina endovenosa em perfusão contínua até que a CAD seja resolvida. Os critérios para resolução da cetoacidose incluem: glicémia <200mg/dL, bicarbonato sérico 18mEq/L e pH venoso >7.3. Quando se verificarem estas 3 condições, pode ser iniciada a terapêutica com insulina subcutânea. [4]

Os fluidos orais devem apenas ser introduzidos quando tiver ocorrido melhoria clínica substancial (pode estar presente ainda nesta fase acidose/ cetose moderada). Quando for tolerada alimentação oral, os fluidos endovenosos devem ser reduzidos. [28]

Assim que seja resolvida a CAD, o aporte oral normalizado e planeada a mudança para insulina subcutânea, o momento oportuno para a administração da insulina será após uma refeição. Para prevenir o reaparecimento de hiperglicémia, a primeira injeção subcutânea deve ser administrada nos primeiros 15-30 minutos (com insulina de acção rápida) ou 1-2 horas (com insulina regular), antes da paragem da perfusão endovenosa de insulina, de modo a dar tempo suficiente para que a insulina seja absorvida. A dose e tipo de insulina a administrar devem ser adaptados a cada doente. Após a transição para insulina subcutânea, pode ser importante monitorizar a glicémia, de modo a evitar hiper/ hipoglicémia. [4,17,28]

COMPLICAÇÕES

Em estudos efectuados nos E. U. A., verificou-se que a mortalidade por CAD em crianças é de 0.15 a 0.3%, das quais o edema cerebral é responsável por cerca de 60-90%.^[28] Os doentes que sobrevivem após edema cerebral têm morbidades consideráveis. Outras causas de morbidade e mortalidade após CAD, incluem hipo e hipercaliémia, hipofosfatémia severa, hipoglicémia, CIV, trombose venosa periférica, sépsis, edema pulmonar, pneumonia por aspiração, síndrome de dificuldade respiratória do adulto, rabdomiólise, insuficiência renal aguda e pancreatite aguda.^[28]

Complicações da CAD	
Hipoglicémia	
Edema Cerebral	
Acidose Metabólica Hiperclorémica	
Síndrome de Dificuldade Respiratória do Adulto	
Outras	Hipo/hipercaliémia, Hipofosfatémia CIV Trombose venosa periférica Sépsis Edema do pulmão Pneumonia por aspiração Rabdomiólise Insuficiência renal aguda Pancreatite aguda

Tabela 6 – Complicações da CAD.

Hipoglicémia

A hipoglicémia é a complicação mais comum durante a perfusão de insulina, mesmo apesar do uso de esquemas com baixas doses de insulina, ocorrendo em cerca de 10% de todos os casos de CAD. Os factores de risco mais importantes para o aparecimento de hipoglicémia são a administração excessiva de insulina e a não utilização de soluções com dextrose quando a glicémia atinge os 250 mg/dL. A monitorização frequente da glicémia (a cada 1-2 horas) é fundamental para o reconhecimento precoce da hipoglicémia. [4,5]

Edema Cerebral

O edema cerebral constitui uma complicação potencialmente fatal da CAD. A incidência de edema cerebral nos E.U.A. é de 0.5-0.9%. A sua patogenia é ainda incompletamente compreendida, e aparentemente multifactorial. Foram associados factores demográficos a um risco aumentado de edema cerebral, nomeadamente a idade jovem, diabetes inaugural, e duração prolongada dos sintomas. [27,28] O mecanismo subjacente ao aparecimento da patologia pode estar associado à redução da osmolaridade plasmática aquando da reposição de fluidos com solutos hipotónicos, que leva à entrada de água para o espaço intracelular e, conseqüentemente aparecendo os sinais de edema cerebral. Alguns autores defendem a presença de factores precipitantes, como a administração excessiva de soros, o uso de soluções hipotónicas e o uso de bicarbonato. Não foi, no entanto, até à data, provada a intervenção de qualquer deles na génese do edema cerebral. [27]

O quadro clínico é de instalação súbita e imprevisível. O doente, habitualmente já a recuperar da CAD, inicia cefaleias seguidas de alteração do estado de consciência, edema da papila, hipertensão, bradicardia e pupilas midriáticas. Alguns podem mesmo desenvolver diabetes insípida. A recuperação sem sequelas neurológicas permanentes ocorre apenas em 7-14% dos casos. [4,27]

Os critérios de diagnóstico ^[28] são:

- ✓ Major: alterações de consciência; desaceleração do ritmo cardíaco (>20bpm) não atribuída à diminuição da volémia; incontinência dos esfíncteres.
- ✓ Minor: vômitos, cefaleias, letargia, PA diastólica >90mmHg, idade inferior a 5 anos.

Quanto ao tratamento do edema cerebral, passa pela perfusão de manitol a 0.25-1.0g/Kg (durante 20 minutos, e repetir após 2 horas se não houver resposta à dose inicial), que deve ser iniciada de imediato, mesmo sem confirmação imagiológica. ^[36] A terapêutica de reposição hídrica deverá ser corrigida para um ritmo mais lento. O sucesso do tratamento é tanto maior quanto mais precocemente for instituída a terapêutica, e por essa mesma razão se deve iniciar ainda sem confirmação. Caso não se confirme, a perfusão de manitol apenas atrasa ligeiramente a recuperação da CAD. ^[27] Estudos recentes propõem o uso de uma solução salina hipertônica 5-10ml/Kg durante 30 minutos como alternativa ao manitol. ^[17] Deve ainda elevar-se a cabeceira de cama e considerar a hipótese de entubação endotraqueal se houver falência respiratória ou para manutenção da permeabilidade da via aérea. Deve ser obtida, assim que possível, uma TC do crânio, para excluir outras causas de deterioração neurológica. ^[28]

Acidose metabólica hiperclorêmica

Múltiplos estudos demonstraram a presença de acidose metabólica com relativa hiperclorémia após a resolução da cetoacidose. Esta acidose não tem efeitos clínicos adversos, e é corrigida gradualmente nos dias subsequentes pela excreção renal de produtos ácidos, excepto nos doentes com IRA ou oligúria severa. Durante a CAD, são excretadas grandes quantidades de aniões. Desta perda resulta uma quantidade insuficiente de cetoaniões para corrigir a acidose metabólica (que são necessários para a regeneração de bicarbonato) durante

o metabolismo dos corpos cetónicos mediado pela insulina. Outros mecanismos que podem contribuir para esta acidose incluem a infusão de soros contendo quantidades de cloro superiores às plasmáticas, expansão da volémia com soros com bicarbonato e o consumo intracelular de bicarbonato durante a correcção da cetoacidose. [27,32]

Síndrome de dificuldade respiratória do adulto (ARDS)

O edema agudo do pulmão não cardiogénico é uma das complicações potencialmente fatais do tratamento da CAD. A pressão osmótica encontra-se inicialmente aumentada nestes doentes, devido a perdas de água superiores às dos iões. Na rehidratação, a pressão osmótica diminui significativamente, para valores inferiores a um indivíduo saudável. A isto, adiciona-se a descida progressiva da PaO₂ e a subida do gradiente alvéolo-capilar, que conduzem assim, a edema intersticial do pulmão. Na maioria dos doentes, estas alterações são assintomáticas; em todo o caso, há um determinado número de doentes que progride para ARDS, sobretudo doentes de idade avançada e com patologia cardíaca concomitante. [4,27]

MEDIDAS PREVENTIVAS

A prevenção de um novo episódio de CAD deve ser também uma parte integrante do tratamento. Cerca de 50% das admissões hospitalares por CAD poderiam ser evitadas com programas educacionais adequados e uma melhor aderência do doente ao seu tratamento. [27]

A hiperglicémia é habitualmente o primeiro sinal e o precursor chave no desenvolvimento da CAD. Assim, importa, quer para o doente, quer para os seus contactos sociais (pais, irmãos, esposos), que haja uma educação no sentido de estar alerta para possíveis sintomas de

hiperglicémia – polidipsia, poliúria, taquicardia – que poderão estar associados a respiração de Kussmaul ou hálito cetônico, se perante uma CAD severa.

O programa educacional para prevenção de complicações da diabetes deverá incluir:

- ✓ Monitorização da glicémia;
- ✓ Monitorização corpos cetónicos;
- ✓ Registo da frequência de administrações de insulina;
- ✓ Reduzir, mas não eliminar a insulina nos períodos de vômitos, em que não se consigam alimentar suficientemente (pode levar a um quadro de CAD em poucas horas).

O doente deverá ter um papel pró-activo na sua doença, fazendo a sua medicação regularmente, procurando que não haja falhas, ou que haja o mínimo possível, estando alerta para os sinais já descritos, e procurando ajuda diferenciada precocemente, caso haja alguma alteração. No caso de hiperglicémia, medidas simples para o doente, como suplementar a administração de insulina ou aumentar a ingestão hídrica, podem ser de extrema importância para evitar a instalação de um quadro de CAD. Para que isto aconteça, é fundamental uma relação de confiança entre médico e doente. ^[5,15,35]

O diagnóstico precoce, bem como o tratamento das causas precipitantes e da CAD em si, são fundamentais para a redução das complicações associadas a esta patologia. ^[32]

PERSPECTIVAS FUTURAS

A mortalidade na CAD não resulta geralmente da hiperosmolaridade ou acidose, mas sim da presença de factores concomitantes que precipitaram o aparecimento da CAD ou que se desenvolveram durante o tratamento, como EAM, sépsis ou pancreatite.

Com a melhoria dos cuidados médicos (maior disponibilidade de exames complementares e informação adequada para o manuseamento desta condição nos profissionais de saúde), tem havido uma queda significativa da mortalidade ao longo das últimas décadas, mas a percentagem ainda é superior à desejada. Para que essas taxas continuem em declínio, é fundamental que os conhecimentos sobre esta complicação da diabetes mellitus continuem a ser divulgados, e que os profissionais de saúde e os próprios doentes estejam alertas para os sintomas, de forma a efectuar o diagnóstico o mais precocemente possível, melhorando quer a taxa de mortalidade, quer a qualidade de vida das pessoas com diabetes.

Em Portugal, o número de internamentos em hospitais do SNS por CAD são bastante reduzidos, como já foi referido anteriormente neste texto, destacando-se sobretudo a zona centro do país, relativamente às restantes regiões, por apresentar uma taxa de internamentos por CAD substancialmente inferior ^[2]:

	Norte	Centro	Lisboa e Vale do Tejo	Alentejo	Algarve	SNS
Internamentos por CAD	15%	5%	13%	23%	19%	13%

Tabela 7 – Taxas de internamento por CAD nos hospitais do SNS.

Adaptado de *Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes* (2010).

BIBLIOGRAFIA

- [1] Diabetes Atlas, 3ª Edição, International Diabetes Federation 2009.
- [2] Diabetes: Factos e Números. Relatório anual do observatório nacional da diabetes Portugal (2010).
- [3] Kearney T, Dang C (2007). Diabetic and endocrine emergencies. *Postgrad Med J* 83: 79-86.
- [4] Umpierrez GE, Kitabchi AE (2003). Diabetic ketoacidosis – risk factors and management strategies. *Treat Endocrinol* 2 (2):95-108.
- [5] Barone et al (2007) Cetoacidose Diabética em adultos – actualização de uma complicação antiga. *Arq Bras Endocrinol Met* 51 (9): 1434-1447.
- [6] Medical Management of Type I Diabetes (4ª ed) Alexandria: American Diabetes Association, 2004. pp.127-135.
- [7] Alavi IA, Sharma BK, Pillary VK (1971). Steroid-induced diabetic ketoacidosis. *Am J Med Sci* 262:15-23
- [8] Goldstein LE, Sporn J, Brown S, et al (1999). New-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with olanzapine treatment. *Psychosomatics* 40:438–443
- [9] Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA (2006). Diabetic ketoacidosis in infants, children and adolescents – a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 29 (5): 1150-1159.
- [10] Guilhem I, Leguerrier AM, Lecordier F, Poirier JY, Maugendre D (2006). Technical risks with subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Metab* 32 (3): 279-84.
- [11] Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV (1999). Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22 (11): 1779-84.

- [12] Pickup J, Keen H (2002). Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25 (3): 593-8.
- [13] Rydall AC, Rodin GM et al (1997). Disordered eating behavior and microvascular complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 336: 1849-54.
- [14] Wallace TM, Matthews DR (2004). Recent advances in the monitoring and management of diabetic ketoacidosis. *Q J Med* 97: 773-780.
- [15] Trachtenberg DE (2005). Diabetic Ketoacidosis. *American Family Physician* 71 (9): 1705-1714.
- [16] A. Kussmaul (1874) Zur Lehre vom Diabetes mellitus. Über eine eigenthümliche Todesart bei Diabetischen, über Acetonämie, Glycerin-Behandlung des Diabetes und Einspritzungen von Diastase in's Blut bei dieser Krankheit., *Deutsches Archiv für klinische Medicin*. Leipzig 14: 1-46. English translation in Ralph Hermon Major (1884-1970), *Classic Descriptions of Disease*. Springfield, C. C. Thomas, 1932. 2nd edition, 1939, 3rd edition, 1945.
- [17] Wolfsdorf J, Craig ME et al (2009). Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 10 (12): 118-33.
- [18] Foster DW, McGarry JD (1983). The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Eng J Med* 309: 159-69.
- [19] Stephens JM, Sulway MJ, Watkins PJ (1971). Relationship of blood acetoacetate and 3-hydroxybutyrate in diabetes. *Diabetes* 20: 485-9.
- [20] Umpierrez GE, Watts NB, Phillips LS (1995). Clinical utility of betahydroxybutyrate determined by reflectance meter in the management of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 18 (1): 137-8.

- [21] Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. (2008). Harrison's principles of internal medicine (17th ed.). New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division.
- [22] Eledrisi MS, Alshanti MS, Shah MF, Brolosy B, Jaha N (2006). Overview of the diagnosis and management of diabetic ketoacidosis. *Am J Med Sci* 331 (5): 243-51.
- [23] Adrogue HJ, Lederer ED, Suki WN, et al (1986). Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine* 65: 163-72.
- [24] Lebovitz HE (1995). Diabetic ketoacidosis. *Lancet* 345: 767-72.
- [25] Vantighem MC, Haye S, Balduyck M, et al (1999). Changes in serum amylase, lipase and leukocyte elastase during diabetic ketoacidosis and poorly controlled diabetes. *Acta Diabetol* 36: 39-44.
- [26] Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS (2000). Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA. *Am J Gastroenterol* 95: 2795-800.
- [27] Ferreira PP, Pires M et al (1998). Cetoacidose Diabética – Aspectos atuais de abordagem e tratamento. *Medicina Interna* 5 (3): 175-184.
- [28] Wolfsdorf J et al (2009). Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 10 (12): 118-133.
- [29] Beer KD et al (2008). Diabetic Ketoacidosis and hyperglycaemic hyperosmolar syndrome – clinical guidelines. *Nursing Critical Care* 13 (1): 5-11.
- [30] Kitabchi AE, Wall BM (1995). Diabetic ketoacidosis. *Med Clin North Am* 79: 9-37.
- [31] Adrogue HJ, Barrero J, Eknayan G (1989). Salutory effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. Use in patients without extreme volume deficit. *JAMA* 262: 2108-2113.

- [32] Eledrisi MS, et al (2006). Overview the diagnosis and management of diabetic ketoacidosis. *Am J Med Sci* 331: 243-251.
- [33] Fisher JN et al (1977). Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes. *N Eng J Med* 297: 238-41.
- [34] Bohannon NJ (1989). Large phosphate shifts with treatment for hyperglycemia. *Arch Intern Med* 149: 1423-1425.
- [35] Weber C, et al (2009). Prevention of diabetic ketoacidosis and self-monitoring of ketone bodies: an overview. *Current Medical Research and Opinion* 1197-1207.
- [36] Dunger DB, Sperling MA et al (2004). Endocrine society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 113 (2): 133-140.