

Universidade de Trás-Os-Montes e Alto Douro

**Cetoacidose diabética em animais de companhia: um estudo retrospectivo de 15 casos clínicos**

Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária

Cláudia Daniela de Jesus Morgado

Orientador: Professora Doutora Felisbina Luísa Pereira Guedes Queiroga

Co-Orientador: Doutor Nuno Gonçalo Paixão Amaral Santos Almeida



Vila Real, 2013

Universidade de Trás-Os-Montes e Alto Douro

**Cetoacidose diabética em animais de companhia**

Estudo retrospectivo

Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária

Cláudia Daniela de Jesus Morgado

Orientador: Professora Doutora Felisbina Luísa Pereira Guedes Queiroga

Co-Orientador: Doutor Nuno Gonçalo Paixão Amaral Santos Almeida

Composição do Júri:

**Presidente:** Professor Doutor Filipe Costa Silva

**Vogais:** Professora Doutora Aura Antunes Colaço

Professora Doutora Felisbina Luísa Pereira Guedes Queiroga

**Vila Real, 2013**

## **DECLARAÇÃO**

**NOME:** CLÁUDIA DANIELA DE JESUS MORGADO

**C.C:** 13494963

**TELEMÓVEL:** (+351) 914372987

**CORREIO ELECTRÓNICO:** CLAUDIA.MORGADO@HOTMAIL.COM

**DESIGNAÇÃO DO MESTRADO:** MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**TÍTULO DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA:**  
CETOACIDOSE DIABÉTICA EM ANIMAIS DE COMPANHIA – UM ESTUDO RETROSPETIVO DE 15 CASOS CLÍNICOS

**ORIENTADORES:**

PROFESSORA DOUTORA FELISBINA LUÍSA PEREIRA GUEDES QUEIROGA  
DOUTOR NUNO GONÇALO PAIXÃO AMARAL SANTOS ALMEIDA

**ANO DE CONCLUSÃO:** 2013

DECLARO QUE ESTA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO É RESULTADO DA MINHA PESQUISA E TRABALHO PESSOAL E DAS ORIENTAÇÕES DOS MEUS SUPERVISORES. O SEU CONTEÚDO É ORIGINAL E TODAS AS FONTES CONSULTADAS ESTÃO DEVIDAMENTE MENCIONADAS NO TEXTO, E NA BIBLIOGRAFIA FINAL. DECLARO AINDA QUE ESTE TRABALHO NÃO FOI APRESENTADO EM NENHUMA OUTRA INSTITUIÇÃO PARA OBTENÇÃO DE QUALQUER GRAU ACADÉMICO.

VILA REAL, 31 DE OUTUBRO DE 2013.

CLÁUDIA DANIELA DE JESUS MORGADO



## Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço à Professora Doutora Felisbina Luísa Pereira Guedes Queiroga, a amabilidade de orientar a minha dissertação de mestrado e a confiança depositada em mim. Agradeço também o seu apoio e estímulo constantes para realização de novos projetos.

Agradeço ao Doutor Nuno Paixão, a gentileza de ter aceite coorientar a minha dissertação de mestrado. Agradeço, ainda, a realização de parte do meu estágio curricular no HVC e de todo o conhecimento que aí adquiri.

Agradeço aos residentes, internos e funcionários do HVC-UAB pela aprendizagem, paciência, confiança e amizade depositados em mim. Agradeço, ainda, ao corpo clínico residente, a procura e cedência dos casos clínicos.

Ao Professor Doutor Jorge Colaço agradeço a disponibilidade e simpatia com que tão prontamente me recebeu e, também, pela ajuda e apoio incansáveis prestados na análise estatística dos dados.

Agradeço aos internos, estagiários e funcionários do HVC pela amizade, interajuda, companheirismo e boa onda durante os meus 3 meses de estágio. Agradeço especialmente ao Matheus por toda ajuda e apoio na elaboração da minha dissertação de mestrado e, também, pela amizade e carinho constantemente demonstrados.

Gostaria de agradecer aos meus Pais pelo constante esforço, dedicação, força e apoio incondicional que me deram desde que o meu sonho nasceu. Agradeço-vos o amor, educação e presença que me dão todos os dias da minha vida. Ao meu irmão, agradeço a grande amizade, companheirismo, proteção e por estares sempre lá.

À minha irmã Célia agradeço por ter sido o meu porto de abrigo, a minha confidente e conselheira, o meu espelho. És a minha pessoa, hoje e para sempre! Aos meus primos, Vítor, Sara e Paulo, um muito obrigado por tudo o que me concederam nestes longos anos. Pela amizade, conversas, brincadeiras, estímulo e confiança que sempre depositaram em mim. “Um pouco de mim foi embora contigo”, “eu quero, eu tenho” e porque ” amor de primos não acaba nunca!”.

Ao meu afilhado que me acompanhou todos os dias da elaboração da dissertação e que me concedeu momentos de distração, alegria e esperança.

Aos meus segundos Pais, tia Dulce e tio Manel, agradeço todo o apoio incondicional, ajuda e amor que me deram, mas sobretudo por me terem como vossa própria filha.

Ao meu tio Licínio agradeço a confiança, orgulho e carinho que sempre depositou em mim desde “Carriça”.

Aos meus avôs agradeço a compreensão, paciência e amor incondicional que demonstraram e demonstra com as escolhas que faço.

Aos meus Meninos (Bruno, Fábio, Marcos, Vasco e Preto) e Meninas (Ana Filipa e Teresa) de Chaves, agradeço a grande e velha amizade, apoio, presença, companheirismo e pelos nossos tantos momentos juntos.

Ao meu Twix (Ana Júlia, Catarina, Daniel, Joana, Helder, Paulo, Pedro e Ricardo) um grande obrigada por tudo o que aprendemos, conhecemos, crescemos e vivemos juntos ao longo destes anos e, de muitos mais que virão.

Aos meus amigos da Feira (eles sabem quem são) agradeço a excelente receção, amizade e companheirismo que me demonstraram desde que nos conhecemos. E claro, pelas nossas noites, minis e passagens de anos.

Agradeço ao meu Padrinho, Marco Salgado, pelos apontamentos, amizade e apoio que deu desde o pedido de apadrinhamento, aos meus companheiros de turma de terceiro ano (Rui Pedro, Alfredo, Orquídea e Cláudia) por me terem recebido tão bem, apesar da minha vontade e ao “meu irmão” David por estar sempre presente em tantos momentos do meu percurso universitário.

Gostaria de agradecer à minha professora primária, Adelaide Salomé, por ter sido o primeiro alicerce da minha formação educativa, mas sobretudo por tudo o que me ensinou e me permitiu crescer enquanto criança e pessoa.

À D. Ró agradeço os ensinamentos, as conversas e todo o apoio e confiança depositados em mim desde menina. Agradeço sobretudo o carinho, presença e por me considerar da família.

Agradeço ainda ao Dr. Álvaro, Dra. Lisete, Dra. Joana e Anabela por me receberem sempre tão bem quando estagiei na clínica veterinária “Os Bichos”. Agradeço-vos, ainda, os ensinamentos, as lições da vida real, a exigência, a sinceridade e a amizade que encontrei em vocês.

Agradeço a todas as pessoas que de forma direta ou indireta conviveram comigo e me fizeram crescer como pessoa.

Aos meus tantos animais um muito obrigado por existirem na minha vida e por fazerem de mim uma pessoa mais feliz e completa.

“Até que se tenha amado um animal, parte da nossa alma permanece adormecida”  
(Anatole France).

## Resumo

A cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação grave e, potencialmente fatal, da diabetes melitos, caracterizada pela tríade bioquímica de hiperglicemia, hipercetonémia e acidose metabólica. Este distúrbio metabólico resulta de deficiências absolutas ou relativas de insulina e do aumento simultâneo de hormonas diabetogénicas (especialmente glucagon), causado, muitas vezes, pela presença de doenças concorrentes.

Este trabalho teve como objetivo caracterizar uma amostra de 15 animais com cetoacidose diabética, 14 cães e 1 gato, que se apresentaram ao Hospital Clínic Veterinari da Universitat Autònoma de Barcelona (HVC-UAB) e no Hospital Veterinário Central (HVC) entre 2006 e 2013 e, compara-la à literatura recolhida. As variáveis em estudo foram divididas em epidemiológicas (raça, sexo, estado reprodutivo, idade ao diagnóstico e diagnóstico prévio da diabetes), clínicas (tipo de consulta, principais motivos da consulta, sinais clínicos, número de dias de internamento, tratamento efetuado e recuperação do estado de crise cetoacidótica) e laboratoriais (alterações hematológicas, bioquímicas, eletrolíticas, gasométricas e da tira de urina).

Após a análise dos resultados, na amostra da espécie canina, verificou-se que a presença de CAD foi predominante em cães de raça indeterminada e em fêmeas inteiras. O felino em estudo era um macho castrado de raça pura. O diagnóstico da CAD foi realizado em animais de idade a adulta a geriátrica. Os principais motivos de consulta e sinais clínicos envolveram a presença de vômito, apatia, Pd/Pu. As principais alterações laboratoriais incluíram hiperglicemia, aumento dos níveis da fosfatase alcalina, ureia e colesterol, hipocalemia, hipocloremia, glicosúria, cetonúria e diminuição do pH,  $PCO_2$  e  $HCO_3^-$ . Com a exceção de um animal, todos foram internados e sujeitos a terapia com fluidos e insulina. No tratamento destaca-se, ainda, a utilização de insulina de ação rápida e a não suplementação com bicarbonato.

Conclui-se que, apesar de algumas divergências encontradas, a sintomatologia, as principais alterações laboratoriais e a abordagem terapêutica observados nos animais em estudo refletem o descrito na literatura.

**Palavras-Chave:** Cetoacidose diabética (CAD); hiperglicemia; cetonémia; cetonúria; acidose metabólica.



## Abstract

Diabetic ketoacidosis (DKA) is a serious and potentially fatal complication of diabetes mellitus that is characterized by the biochemical triad of hyperglycemia, hyperketonemia, and metabolic acidosis. This metabolic disorder results from relative or absolute insulin deficiencies and the simultaneous rise of counterregulatory hormones, especially glucagon, which is often caused by the presence of concurrent disorders.

The aim of this work is to characterize 15 animals with diabetic ketoacidosis, 14 dogs and 1 cat, who have presented consultation on Hospital Clínic Veterinari da Universitat Autònoma de Barcelona (HVC-UAB) e no Hospital Veterinário Central (HVC), between 2006 and 2013 and, compares them with the collected literature. The variables will be addresses in epidemiological (race, sex, reproductive status, age at diagnosis and previous diagnosis of diabetes), clinical (type and the main reasons for consultation, clinical signs, number of days of hospitalization, treatment and the recovery of the ketoacidosis crisis) and laboratorial (hematological, biochemical, electrolyte, blood gases and urine strip).

After analyzing the results, in the canine specie, it was found that the presence of DKA is more likely in undetermined breeds and no castrated females. The cat included in this study was a castrated male of pure breed. The diagnosis of DKA was mostly seen in adult to geriatric-aged animals. The main reasons for consulting and clinical signs involved the presence of vomiting, apathy and Pd/Pu. The main laboratorial abnormalities included hyperglycemia, increased levels of alkaline phosphatase, urea and cholesterol, hypokalemia, hypochloremia, glycosuria, ketonuria and decreased levels of pH,  $PCO_2$  and  $HCO_3^-$ . With the exception of one animal, all subjects were admitted to fluid and insulin therapy. The treatment stands out the use of rapid-acting insulin and no supplementation with bicarbonate.

We concluded that, despite some divergences, the symptoms, the main laboratorial findings and the therapeutic approach are in accordance with literature.

**Key-words:** Diabetic ketoacidosis (DKA); hyperglycemia; ketonemia; ketonuria; metabolic acidosis

# Índice Geral

<b>Agradecimentos</b> .....	<b>V</b>
<b>Resumo</b> .....	<b>VII</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>IX</b>
<b>Lista de figuras</b> .....	<b>XIII</b>
<b>Lista de gráficos</b> .....	<b>XV</b>
<b>Lista de tabelas</b> .....	<b>XVII</b>
<b>Lista de abreviaturas e siglas</b> .....	<b>XVIII</b>
1. Introdução.....	1
2. Epidemiologia .....	1
3. Patofisiologia.....	2
3.1. Cetogénese .....	3
3.2. Controlo da cetogénese .....	5
3.3. Hormonas diabetogénicas .....	7
3.4. Distúrbios eletrolíticos e ácido-base .....	8
4. Apresentação clínica .....	10
4.1. História pregressa .....	10
4.2. Exame físico e sinais clínicos.....	10
4.3. Exames complementares laboratoriais .....	11
4.3.1. Hemograma .....	12
4.3.2. Painel bioquímico.....	12
4.3.2.1. Glicemia .....	12
4.3.2.2. Enzimas hepáticas e proteínas totais .....	13
4.3.2.3. Amilase pancreática, colesterol e triglicéridos.....	13
4.3.2.4. Ureia e creatinina .....	13
4.3.3. Alterações eletrolíticas .....	14
4.3.3.1. Concentração sérica de potássio.....	14
4.3.3.2. Concentração sérica de sódio e cloro .....	15
4.3.3.3. Concentração sérica de fósforo .....	15
4.3.3.4. Concentração sérica de cálcio .....	16
4.3.3.5. Concentração sérica de magnésio .....	17
4.3.4. Osmolalidade sérica .....	18
4.3.5. Equilíbrio ácido-base.....	19
4.3.6. Análise de urina.....	20

4.3.7. Outros exames complementares ..... 21

5. Diagnóstico diferencial .....	22
6. Diagnóstico.....	22
7. Tratamento .....	23
7.1. Tratamento de cetoacidose diabética em animais aparentemente saudáveis .....	24
7.2. Tratamento de cetoacidose diabética em animais com sintomatologia de doença sistêmica .....	24
7.2.1. Fluidoterapia.....	25
7.2.1.1. Composição dos fluidos .....	25
7.2.1.2. Taxa e volume de fluidos .....	26
7.2.2. Eletrólitos .....	28
7.2.2.1. Suplementação de sódio .....	28
7.2.2.2. Suplementação de potássio.....	29
7.2.2.3. Suplementação de fósforo .....	31
7.2.2.4. Suplementação de magnésio .....	31
7.2.3. Terapia com insulina .....	32
7.2.3.1. No paciente levemente desidratado.....	33
7.2.3.2. No paciente doente e gravemente desidratado .....	34
7.2.4. Correção da acidose .....	37
7.2.5. Outras considerações terapêuticas.....	38
8. Monitorização da resposta ao tratamento.....	39
9. Complicações .....	42
10. Prognóstico.....	43
<b>11. Objetivos .....</b>	<b>45</b>
<b>12. Materiais e métodos .....</b>	<b>46</b>
12.1. Critérios de inclusão.....	47
12.2. Critérios de exclusão .....	47
12.3. Análise estatística.....	47
<b>13. Resultados .....</b>	<b>48</b>
13.1. Análise da amostra da espécie canina .....	48
13.2. Caso clínico de cetoacidose diabética felina .....	61
<b>14. Discussão .....</b>	<b>63</b>
14.1. Limitações do estudo.....	76
<b>15. Conclusão .....</b>	<b>78</b>
<b>16. Bibliografia .....</b>	<b>80</b>
<b>17. Anexo 1 – Caso clínico de cetoacidose diabética felina .....</b>	<b>85</b>



## **Lista de figuras**

Figura 1. Enzimas envolvidas na formação de cetonas no hepatócito.....	4
Figura 2. Alterações bioquímicas no hepatócito.....	8



## Lista de gráficos

Gráfico 1 - Distribuição da amostra segundo as espécie.....	48
Gráfico 2 - Distribuição da amostra da espécie canina segundo a raça.....	49
Gráfico 3 - Distribuição da amostra da espécie canina segundo o estado reprodutivo.....	49
Gráfico 4 - Análise estatística da idade ao diagnóstico, em anos, apresentada pela amostra da espécie canina.....	50
Gráfico 5 - Distribuição da amostra da espécie canina segundo a consulta de apresentação...50	
Gráfico 6- Distribuição da amostra da espécie canina segundo os principais motivos de consulta.....	51
Gráfico 7- Distribuição da amostra da espécie canina segundo diagnóstico prévio de diabetes.....	51
Gráfico 8- Distribuição dos sinais clínicos apresentados pela amostra da espécie canina.....	52
Gráfico 9- Análise estatística da duração de internamento, em dias, apresentada pela amostra da espécie canina.....	53
Gráfico 10- Distribuição dos meios de diagnóstico realizados pela amostra da espécie canina.....	54
Gráfico 11- Apresentação das alterações hematológicas presentes na amostra da espécie canina.....	55
Gráfico 12- Apresentação das alterações bioquímicas presentes na amostra da espécie canina.....	56
Gráfico 13- Apresentação das alterações eletrolíticas presentes na amostra da espécie canina.....	57
Gráfico 14- Apresentação das alterações da tira reativa de urina presentes na amostra da espécie canina.....	58
Gráfico 15- Apresentação das alterações gasométricas presentes na amostra da espécie canina.....	59
Gráfico 16- Apresentação dos tipos de insulina utilizados no tratamento na amostra da espécie canina.....	59
Gráfico 17 - Distribuição da amostra da espécie canina segundo a recuperação do estado de crise cetoacidótica .....	60



## Lista de tabelas

Tabela 1. Efeitos da insulina e glucagon nas enzimas que controlam a cetogénese.....	7
Tabela 2. Composição de cristaloides isotónicos.....	26
Tabela 3. Achados no exame físico de pacientes desidratados.....	27
Tabela 4. Diretrizes de suplementação com potássio.....	28
Tabela 5. Alterações no ECG de hipocalemia e hipercalemia.....	30
Tabela 6. Ajuste da administração de insulina e dextrose usando o protocolo de infusão contínua de insulina intravenosa a baixas doses.....	35
Tabela 7. Propriedades de preparações de insulina suína-bovina utilizadas em cães e gatos.....	37
Tabela 8. Fluidoterapia na resolução da crise de CAD.....	39
Tabela 9. Resultados do hemograma do Pipo.....	85
Tabela 10. Resultados da bioquímica sanguínea do Pipo.....	85
Tabela 11. Resultados eletrolíticos do Pipo.....	86
Tabela 12. Resultado da tira reativa de urina do Pipo.....	86
Tabela 13. Resultado gasométrico do Pipo.....	86

## Lista de abreviaturas e siglas

[HB] - Concentração sérica de 3-β-hidroxiacetato

[Ca<sup>2+</sup>] - Concentração sérica de cálcio

[Cl<sup>-</sup>] - Concentração sérica de cloro

[HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] - Concentração sérica de bicarbonato

[K<sup>+</sup>] - Concentração sérica de potássio

[Mg<sup>2+</sup>] - Concentração sérica de magnésio total

[Na<sup>+</sup>] - Concentração sérica de sódio

3HB/HB - 3-β-hidroxiacetato

AcAc - acetoacetato

Acetil-CoA - acetil-coenzima A

Acetil CoA carboxilase – acetil coenzima A carboxilase

ACTH – hormona adrenocorticotropica/adrenocorticotrophic hormone

*AG- anion gap*

AG(L)- ácidos gordos (livres)

ALT - alanina aminotransferase

AST - aspartato aminotransferase

Bpm – batimentos por minutos

BUN –blood urea nitrogen

CAD – cetoacidose diabética

CC – corpos cetónicos

(c)PLI –canine pancreatic lipase immunoreactivity

CPT1 – carnitina palmitoil-transferase 1

DM – diabetes melitos

ECG - eletrocardiograma

ELISA - enzyme-linked immunosorbent assay

FA - fosfatase alcalina

FIV - feline immunodeficiency virus

FeIV - feline leukemia virus

(f)PLI - feline pancreatic lipase immunoreactivity

KCl – cloreto de potássio

KPO<sub>4</sub> – fosfato de potássio

HAC – hiperadrenocorticismo  
HBD - 3-hidroxibutirato desidrogenase  
HMG CoA - 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A  
HMG CoA liase - 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A liase  
HCV-UAB: Hospital Clínic Veterinari da Universitat Autònoma de Barcelona  
HVC - Hospital Veterinário Central  
IBD - inflammatory bowel disease  
IM – intramuscular  
IV – intravenoso  
Mgi – magnésio ionizado  
Malonil CoA – malonil coenzima A  
mOsm/kg – miliosmole(s) por quilo  
mHS - hidroximetilglutaria coenzima A sintetase  
NPH – Neutral Protamine Hagedorn  
Osm<sub>T</sub> - osmolalidade total calculada  
Osm<sub>E</sub> - osmolalidade efetiva  
PCV – volume globular (*packed cell volume*)  
PVC - pressão venosa central  
PZI – Protamine Zinc Insulin  
pCO<sub>2</sub> - pressão parcial de dióxido de carbono  
Rpm – respirações por minuto  
SC - subcutâneo  
T<sub>4</sub> – hormona tiroxina

## 1. Introdução

A cetoacidose diabética (CAD) é uma forma grave da complicação da diabetes melitos que requer cuidados de emergência (Hess, 2009). Caracteriza-se por alterações metabólicas extremas (hiperglicemia, acidose metabólica, cetonemia, desidratação e perda de eletrólitos) devido à combinação de deficiências insulínicas e um excesso de hormonas diabetogénicas como as catecolaminas, glucagon, cortisol e hormona de crescimento (Borin *et al.*, 2011). Este distúrbio metabólico, com risco de vida para o animal, causado por défice e resistência de insulina, leva a uma produção hepática excessiva de cetoácidos e ao progressivo agravamento da acidose metabólica, hiperosmolalidade, alterações eletrolíticas e sinais de doença sistémica (Nelson, 2007).

Os cães e gatos com CAD podem ter sido previamente diagnosticados com diabetes e, devido a algum fator concorrente, desenvolver uma cetoacidose diabética. Podem, ainda, apresentar-se sem que lhes tenha sido documentada a presença da diabetes (Mathews, 2006). No entanto, a maioria dos cães e gatos com CAD são diabéticos recentemente diagnosticados (Hess, 2009).

## 2. Epidemiologia

A cetoacidose diabética é influenciada por fatores intrínsecos e extrínsecos ao paciente, que podem complicar a diabetes e desencadear graves distúrbios metabólicos.

Segundo Hess, a idade média de cães e gatos com CAD é de 8 anos (entre 8 meses e 16 anos) e 9 anos (entre 2 a 16 anos), respetivamente. A raça e sexo não apresentam, aparentemente, aumento de risco para o desenvolvimento de CAD. Contudo, segundo Nelson (2007), alguns dos fatores predisponentes da diabetes, como a raça e o sexo, influenciam, indiretamente, o desenvolvimento de uma cetoacidose. Algumas raças caninas apresentam mais predisposição para o desenvolvimento da diabetes como: *Australian Terrier*, *Bichon Frise*, *Cairn Terrier*, *Fox Terrier*, *Keeshond*, *Poodle* (miniatura e standard), *Samoieda*, *Schnauzer* (miniatura e standard), *Spitz*. Em gatos, aparentemente, não existe predisposição racial. Em canídeos, as fêmeas inteiras apresentam uma predisposição duas vezes superior ao dos machos, enquanto, nos felinos, é mais predominante em machos castrados. A importância

da predisposição genética no desenvolvimento da diabetes e cetoacidose diabética permanece ainda indeterminada (Mathews, 2006).

A presença de obesidade, pancreatites recorrentes, diestro em cadelas seniores inteiras, doenças que causem resistência à insulina (hiperadrenocorticismo e acromegalia) e fármacos antagonistas de insulina (progesterona e glucocorticoides) aumentam o risco da diabetes e, consequentemente de CAD (Mathews, 2006). Os gatos inativos apresentam uma prevalência de DM superior à de gatos ativos (McCann *et al.*, 2007). Isto pode explicar-se pela menor atividade física dos gatos exclusivamente de interior quando comparados ao gatos domésticos de exterior, que caçam e defendem territórios e, significativamente menos ativos que os gatos selvagens, que têm de caçar para obter toda a sua nutrição (Rand, 1999). A frequência de DM é ainda superior em gatos alimentados com dietas secas ou húmidas, comparativamente aos alimentados com dietas mistas (McCann *et al.*, 2007).

A evolução da diabetes melitos para uma cetoacidose diabética é desencadeada, normalmente, por uma situação stressante. Esta situação pode ser uma alteração inflamatória como pancreatite, pielonefrite, colangiohepatite, IBD, complexo granuloma eosinofílico, prostatite, piometra, infeção respiratória alta e pneumonia (Greco, 2009). A presença de doenças concorrentes está documentada em 70% dos cães e 90% dos gatos com CAD. Em cães, as doenças concorrentes mais comuns incluem pancreatite aguda, infeção bacteriana do trato urinário e hiperadrenocorticismo, enquanto os felinos apresentam mais frequentemente lipidose hepática, pancreatite aguda, infeções virais ou bacterianas e neoplasias. Pode, também, verificar-se a presença de outras doenças concorrentes como falha ou insuficiência renal e insuficiência cardíaca congestiva. A terapia farmacológica recente com corticosteroides e progestágenos pode precipitar igualmente este distúrbio metabólico (Greco, 2009). Acredita-se que a presença de doenças concorrentes leva à elevação das concentrações de glucagon e ao consequente aumento de risco de CAD (Hess, 2009).

### **3. Fisiopatologia**

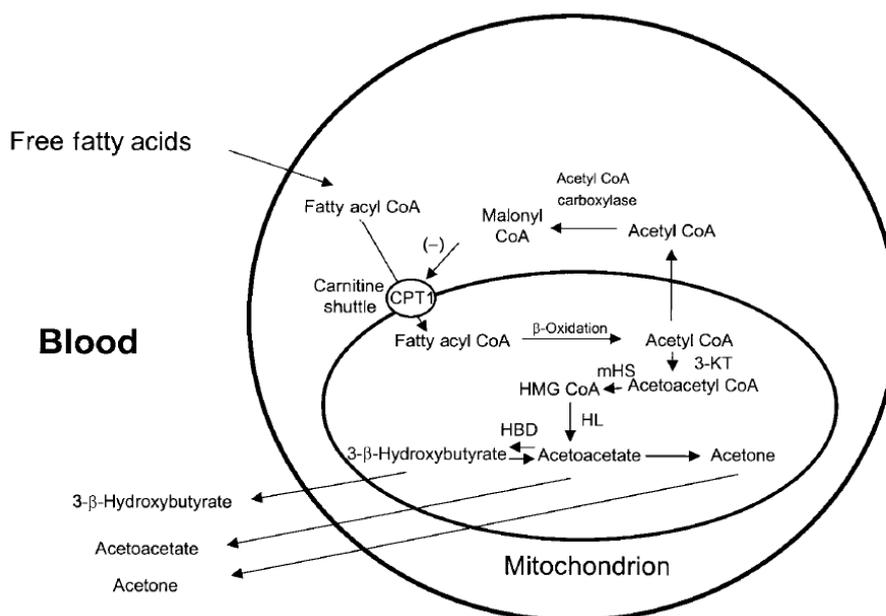
A CAD é caracterizada pela redução da ação efetiva da insulina circulante devido à diminuição de secreção e/ou resistência à insulina e à elevação do nível de hormonas diabetogénicas (glucagon, hormona de crescimento, cortisol e catecolaminas) (Nyenwe & Kitabchi, 2011).

Os cães e gatos com cetoacidose diabética apresentam, na sua grande maioria, défices relativos ou absolutos de insulina (Nelson, 2009). Quando a quantidade de insulina é deficitária, a hiperglicemia desenvolve-se por três processos: aumento da gliconeogénese, aceleração de glicogenólise e dano na utilização de glicose pelos tecidos (O'Brien, 2010). De forma a satisfazer as exigências energéticas e a integridade celular, o organismo utiliza o tecido adiposo como fonte de energia originando lipólise exagerada com consequente aumento de ácidos gordos livres em circulação (Nyenwe & Kitabchi, 2011; Stojanovic & Ihle, 2011).

### **3.1. Cetogénese**

A cetogénese caracteriza-se pela produção de corpos cetónicos através de processos de utilização de energia envolvendo várias vias metabólicas. A lipase que normalmente é inibida pela insulina, é o mediador mais importante deste processo. Esta enzima é responsável pela degradação de triglicéridos e formação de ácidos gordos livres. Para serem utilizados como fonte de energia, os ácidos gordos livres são conduzidos pela carnitina palmitoil-transferase 1 (CPT1) dos tecidos periféricos até às mitocôndrias hepáticas (Laffel, 1999; Stojanovic & Ihle, 2011). Uma vez no interior das mitocôndrias, os ácidos gordos livres sofrem  $\beta$ -oxidação, convertendo-se em acetil coenzima A (acetil CoA), que em circunstâncias normais entraria no ciclo tricarboxílico. Para isso, o acetil CoA associa-se ao oxaloacetato, o qual deriva do piruvato proveniente da glicólise. Em caso de concentrações baixas de glicose intracelular como em CAD, o oxaloacetato é deficitário, sendo por isso usado, preferencialmente, na gliconeogénese. Os défices de oxaloacetato quando combinados à sobreprodução de acetil CoA, alteram o metabolismo do acetil CoA para produção de corpos cetónicos (Stojanovic & Ihle, 2011).

Segundo Laffel, a produção de corpos cetónicos inclui a  $\beta$ -oxidação dos ácidos gordos a acetil CoA, a formação de acetoacetil CoA, a conversão de acetoacetil CoA a 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA), depois a acetoacetato e finalmente a redução deste último a 3- $\beta$ -Hidroxiacetato (3HB).



**Figura 1.** Enzimas envolvidas na formação de cetonas no hepatócito (adaptado de Laffel, 1999).

A conversão de acetil CoA a acetoacetyl CoA é catalizada pela enzima 3-cetotiolase. O HMG CoA é formado a partir do acetoacetyl CoA pela enzima mitocondrial HMG CoA sintetase (mHS). Este passo é estimulado por carência nutricional, baixos níveis de insulina e consumo de dietas muito calóricas. O HMG CoA é ainda sintetizado por aminoácidos cetogênicos como leucina, lisina e triptofano através de um processo enzimático independente. O HMG CoA é depois clivado a acetoacetato (AcAc) mediado pela enzima HMG CoA liase. A redução de AcAc a 3HB é catalisada pela enzima 3-hidroxibutirato desidrogenase (HBD), uma enzima fosfatidil-colina dependente. Um terceiro corpo cetônico, acetona, é produzido por descarboxilação espontânea de AcAc em pacientes com CAD (Laffel, 1999).

Em condições normais, existe um rácio AcAc:HB estável; contudo, o aumento da oxidação de ácidos gordos livres e acidose em CAD leva à diminuição do potencial redox (ratio  $\text{NADH}/\text{NAD}^+$ ), o que irá alterar o rácio AcAc:HB a favor da produção de HB (Stojanovic & Ihle, 2011). O aumento dos níveis de corpos cetónicos séricos em pacientes com CAD é compensado, até certo ponto, por uma maior utilização por parte do cérebro, tecido muscular e rins. Os corpos cetónicos são filtrados em grandes quantidades pelo rim e a fração que não é reabsorvida é excretada na urina, causando cetonúria e contribuindo para a

diurese osmótica (Laffel, 1999; Boysen, 2008). Em CAD, a hipoinsulinemia reduz a depuração renal dos corpos cetônicos por mecanismos ainda não compreendidos. A utilização de corpos cetônicos pelo tecido muscular é reduzida à medida que os mecanismos de absorção se tornam saturados. Em animais com cetoacidose diabética, a taxa de produção de corpos cetônicos excede as taxas de utilização e excreção dos mesmos. Contudo, é a taxa de produção de corpos cetônicos que mais contribui para a cetonemia. O 3HB e o AcAc são ácidos orgânicos fortes que se dissociam completamente a pH fisiológico. O aumento rápido e progressivo da concentração sérica de iões hidrogénio ( $H^+$ ) ultrapassa em muito a capacidade tampão do sangue e tecidos, conduzindo a uma acidose metabólica, com consequente diminuição do pH e da concentração do bicarbonato arterial e aumento do *anion gap* (Laffel, 1999; Di Tommaso *et al.*, 2009; Lu *et al.*, 2011). A acetona, presente em concentrações anormalmente altas, não contribui para a acidose metabólica, uma vez que não se dissocia para produzir iões  $H^+$ . A acetona é bastante lipossolúvel e é excretada lentamente pelos pulmões, o que confere aos animais com CAD um cheiro aromático na expiração denominado “maça reineta” (Laffel, 1999).

### 3.2. Controlo da cetogénese

Segundo Laffel (1999), tabela 1, a cetogénese, processo de formação de corpos cetônicos, depende da atividade de 3 enzimas: lipase, acetil CoA carboxilase e mHS. As duas primeiras são controladas pelos níveis circulantes de insulina (inibem a cetogénese) e de epinefrina e glucagon (estimulam a cetogénese). Um rácio glucagon/insulina baixo inibe a cetogénese, enquanto um rácio glucagon/insulina alto favorece a cetogénese e estimula a  $\beta$ -oxidação dos AGL no fígado. O défice e/ou resistência à insulina origina hipoglicemia celular e a secreção de hormonas catabólicas. A secreção destas hormonas estimula a gliconeogénese e a quebra das reservas de glicogénio, proteína e lípidos numa tentativa de produção de substrato para uso celular (Chansky & Hadad, 2008).

A lipase é a enzima responsável pela hidrólise de triglicéridos a AGL (O'Brien, 2010). Por outro lado, a enzima acetil CoA carboxilase catalisa a conversão de acetil CoA a malonil CoA. Os níveis hepáticos de malonil CoA variam diretamente com a taxa de síntese de AG e inversamente com a taxa de oxidação dos mesmos. Portanto, o malonil CoA desempenha um papel essencial na regulação da cetogénese. Níveis baixos de malonil CoA estimulam o transporte de AG para a mitocôndria através de um transportador de carnitina, para

consequente oxidação a corpos cetônicos. O malonil CoA normalmente inibe a enzima CPT1, responsável pelo transporte AG através da membrana mitocondrial (Laffel, 1999).

A insulina inibe a cetogênese ativando a desfosforilação da enzima lipase e a lipogênese por estimulação da enzima acetil CoA carboxilase. Nos adipócitos, a desfosforilação da enzima lipase inibe a quebra de triglicéridos a AG e glicerol. A desfosforilação mediada pela insulina, em locais hepáticos inibitórios de acetil CoA carboxilase, aumenta a produção de malonil CoA e, simultaneamente, reduz a taxa de entrada de AG na mitocôndria hepática para oxidação e produção de corpos cetônicos (Laffel, 1999).

O glucagon estimula a cetogênese acionando a desfosforilação das enzimas lipase e acetil CoA carboxilase através da proteína quinase dependente do AMP cíclico. No adipócito, a fosforilação da enzima lipase, pela proteína quinase dependente do AMP cíclico, estimula a liberação de AG a partir dos triglicéridos. O glicerol difunde-se livremente do tecido adiposo para a circulação para ser transportado para o fígado. AGL entram em circulação, ligam-se à albumina para ser utilizados e metabolizados em tecidos como o coração, musculo esquelético rim e fígado. Nos hepatócitos, a desfosforilação da acetil CoA carboxilase, pela proteína quinase dependente do AMP cíclico, reduz a produção de malonil CoA, o que estimula a captação de AG pela mitocôndria e aumenta a quantidade de substrato disponível para a cetogênese (Laffel, 1999).

HMG CoA sintetase (mHS) é a terceira enzima chave envolvida no controle da cetogênese. A atividade desta enzima é aumentada por ausência de alimentação e dietas muito calóricas e é diminuída pela insulina. Estes fatores modulam a atividade da mHS, alterando a produção de mRNA e a fase pós-translação da síntese proteica por succinilação da própria enzima. O aumento da atividade de mHS leva à produção de CC (Laffel, 1999).

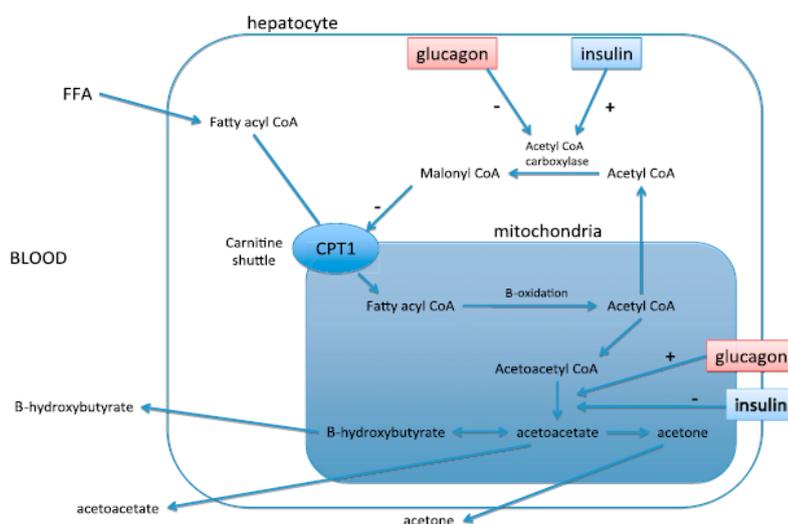
**Tabela 1. Efeitos da insulina e glucagon nas enzimas que controlam a cetogênese (adaptado de Laffel, 1999).**

<b>Enzima</b>	<b>Localização</b>	<b>Ação</b>	<b>Resultado</b>	<b>Efeito da insulina (↓Cetogênese)</b>	<b>Efeito do glucagon (↑Cetogênese)</b>
<b>Lipase</b>	Adipócitos periféricos	Quebra de triglicéridos a AG	Elevação sérica de AG	Inibe	Estimula
<b>Acetil CoA carboxilase</b>	Hepatócitos	Conversão de acetil CoA a malonil CoA	Malonil CoA bloqueia o transporte de AG para a mitocôndria	Estimula	Inibe
<b>HMG CoA sintetase</b>	Mitocôndria hepática	Conversão de acetil CoA a AcAc	Limita a produção da primeira série de CC	Inibe	Estimula

### 3.3. Hormonas diabetogénicas

Segundo O'Brien, observa-se, ainda, a elevação de hormonas diabetogénicas, nomeadamente de glucagon, cortisol, epinefrina e hormona de crescimento. Estas hormonas catabólicas são produzidas em consequência a uma situação de stress, doença ou a défices de insulina.

O **glucagon** é a hormona diabetogénica primária na patogénese de CAD, estimulando, simultaneamente, a glicogenólise e gliconeogénese hepáticas (Chansky & Hadad, 2008). O glucagon ativa, ainda, a enzima lipase, a qual aumenta a concentração de AGL e inibe o armazenamento de triglicéridos no fígado. A carência relativa ou absoluta de insulina em CAD, estimula a libertação de glucagon para satisfazer as exigências energéticas celulares. Mesmo quando o armazenamento hepático de glicogénio está esgotado, o glucagon acelera a gliconeogénese, aumentando a extração de aminoácidos de circulação para utilização como substratos. O aumento da concentração de glicose, conseqüente ao efeito do glucagon e, a ausência de insulina, resulta em hiperglicémia. O glucagon promove, também, a cetogénese alterando a produção de triglicéridos pela de AGL. Normalmente, a insulina inibe a produção de AGL por estimulação de malonil CoA que inibe a oxidação de AG. Na ausência de insulina, a atividade de malonil CoA é baixa e o glucagon estimula a utilização mitocondrial de AGL por aumento dos níveis hepáticos de carnitina (carregador proteico usado pela enzima CPT1). À medida que as concentrações de CC aumentam, o organismo torna-se incapaz de metaboliza-las, resultando em hipercetonémia (Chansky & Hadad, 2008; O'Brien, 2010).



**Figura 2.** Alterações bioquímicas no hepatócito (adaptado de O'Brien, 2010)

A hormona de crescimento, a epinefrina e o cortisol desempenham, também, um papel importante na patogénese de CAD. Estas hormonas inibem a ação da insulina, por bloqueio dos recetores, o que resulta em diferentes graus de resistência à insulina (Stojanovic & Ihle, 2011). A epinefrina estimula a lipólise e aumenta a glicemia por inibição da captação de glicose no músculo, a gliconeogénese e a glicogenólise. O cortisol e a hormona de crescimento aumentam a lipólise, na presença de deficiência relativa ou absoluta de insulina, bloqueiam a ação de insulina nos tecidos periféricos e potenciam o efeito estimulante da epinefrina e glucagon na produção de glicose (Feldman & Nelson, 2004; Hall, 2011). O cortisol e a epinefrina promovem, ainda, o aumento do catabolismo proteico e, conseqüentemente, o aumento de aminoácidos em circulação, como a alanina, fornecendo substrato para a gliconeogénese hepática (Kitabchi & Murphy, 1988; English & Williams, 2004; Feldman & Nelson, 2004; O'Brien, 2010; Hall, 2011; Stojanovic & Ihle, 2011).

### 3.4. Distúrbios eletrolíticos e ácido-base

Os efeitos combinados de hiperglicemia, cetonemia e processos concorrentes podem levar a distúrbios hidroeletrolítico significativos em CAD. A glicosúria e cetonemia induzidas provocam diurese osmótica com perdas graves de fluidos para os compartimentos intracelulares e por perdas renais. A diurese osmótica induzida por glicosúria produz, ainda, défices significativos na homeostase eletrolítica com perda de múltiplos minerais e eletrólitos

que incluem o sódio, potássio, cloro, cálcio, magnésio e fosfato. Na CAD, os rins retêm cloreto em troca dos cetoniões excretados. A excreção de cetoniões obriga a excreção de cátions urinários como sódio, potássio e sais de amônia. A hiponatremia resulta, também, dos efeitos da hiperglicemia que levam à passagem de água livre dos compartimentos intracelulares para os extracelulares provocando uma diluição plasmática de sódio (por cada aumento de 100mg/dl de glicose sérica, existe uma diminuição do sódio sérico, por diluição, de 1,6mmol/L). Deficiências em insulina podem, também, contribuir para perdas de solutos. A perda de cetoniões representa perdas de bicarbonato, que, quando associado a infusão salina normal, resulta numa acidose hiperclorêmica sobreposta. Esta pode ser detetada por concentrações de bicarbonato mais baixas que as explicáveis para a quantidade de *anion gap* aumentado (Chansky & Hadad, 2008; O'Brien, 2010; Nyenwe *et al.*, 2011).

É comum os pacientes apresentarem concentrações séricas de potássio normais ou ligeiramente aumentadas, mas a maioria dos pacientes com CAD evidenciam uma diminuição grave de potássio total. A acidose leva ao deslocamento das reservas de potássio intracelulares para o espaço extracelular em troca de iões  $H^+$ . A diminuição de volume vascular, anorexia combinada com vômito, diarreia e diurese osmótica causam hiperaldosteronismo secundário, que promove a excreção urinária de potássio. As trocas intercompartimentais de potássio variam com o tipo de acidose (orgânica vs mineral); tipo de tecido; e pH dos fluidos corporais. Verifica-se um aumento das concentrações plasmáticas de potássio contrariamente à depleção de potássio total. O magnésio, cálcio e fósforo estão, também, diminuídos em CAD maioritariamente por excreção renal excessiva (O'Brien, 2010).

As perdas de fluidos são multifatoriais em CAD. A diurese osmótica, doenças coexistentes, diminuição de ingestão de fluidos, perdas por diarreia ou vômito, uso de diuréticos, hipertermia e náusea provocam desidratação profunda, hipovolemia, acidose metabólica e choque. A cetonúria e a diurese osmótica causadas pela glicosúria provocam perdas de sódio e potássio pela urina, exacerbando a hipovolemia e desidratação, que leva a uma consequente acumulação de glicose e cetonas no sangue. A progressiva desidratação provoca uma diminuição na perfusão tecidual levando à acumulação de ácido láctico, aumentando, assim, a acidose. Eventualmente a desidratação grave pode resultar em hiperviscosidade, tromboembolismo, acidose metabólica grave, insuficiência renal e morte (Greco, 2009; O'Brien, 2010; Nyenwe & Kitabchi, 2011; Pihoker *et al.*, 2011).

## **4. Apresentação clínica**

A história progressiva e as alterações à exploração física são variáveis devido à natureza progressiva de CAD e ao intervalo de tempo decorrido entre o seu início e o reconhecimento por parte do proprietário (Nelson, 2007).

### **4.1. História progressiva**

A maioria dos cães e gatos com CAD apresentam uma história prévia de DM não complicados que inclui polidipsia, poliúria e perda drástica de peso com apetite normal ou aumentado (Greco, 2004). Após o aparecimento dos sinais clínicos típicos da DM, desenvolvem-se sinais de doença sistémica (letargia, vômito e anorexia) com o agravar da cetonemia e acidose metabólica. A presença de anorexia, inapetência, depressão, vômito e diarreia observam-se em animais cetoacidóticos em fase aguda (Greco, 2004; Nelson, 2007; O'Brien, 2010).

Alguns proprietários não se apercebem de sinais da DM e só procuram o médico veterinário quando os sinais clínicos são mais graves e o estado do animal está mais descompensado (Stojanovic & Ihle, 2011).

### **4.2. Exame físico e sinais clínicos**

A avaliação inicial deve consistir na obtenção de uma boa história clínica e na realização do exame físico completo. Os dados do exame físico diferem entre animais devido à progressão natural da doença e ao intervalo de tempo existente entre o início e o diagnóstico de CAD. Uma vez que existe uma associação bastante próxima entre CAD e a DM recentemente diagnosticada, parte da sintomatologia observada em animais com CAD está, também, presente em animais diabéticos não cetoacidóticos (Connally, 2002; Feldman & Nelson, 2004; Greco, 2004).

A presença de sinais clínicos compatíveis com DM em animais cetoacidóticos é frequente e inclui a presença de polidipsia, poliúria, perda de peso, vômito, debilidade, pelo de má qualidade, outras alterações dermatológicas e colapso. Em cães pode, ainda, observar-se a presença de cataratas, alteração da condição corporal, murmúrio cardíaco, tosse e sons pulmonares. Os gatos, por sua vez, podem evidenciar alteração da marcha adotando uma postura plantígrada dos membros posteriores e, hepatomegalia consequente a lipidose

hepática induzida pela diabetes (Mathews, 2006; Hess, 2009; Nelson, 2010; Reusch, 2010; Torrent & Bosch, 2012).

Os cães e gatos com CAD apresentam frequentemente sinais de fraqueza, desidratação e de doenças concomitantes. Uma pequena porção destes animais apresenta estado mental alterado ou diminuição do estado de consciência. A presença de taquicardia e sinais de hipoperfusão (tempo de repleção capilar aumentado e extremidades frias) são, também, frequentes assim como a presença de sinais de desidratação (mucosas secas, ausência de lágrima e aumento do sinal de prega de pele). A presença de infecção (p. ex. pielonefrite, piometra, prostatite e pneumonia) ou de inflamação não séptica (p. ex. pancreatite, neoplasia) pode justificar a presença de hipertermia. Contudo, alguns animais cetoadicóticos infetados podem apresentar-se normotérmicos devido uma resposta febril inapropriada ou hipotérmicos por presença de choque sistêmico (Mathews, 2006; O'Brien, 2010; Pihoker *et al.*, 2011).

Os animais com acidose metabólica grave podem desenvolver respiração de Kussmaul, que pode ser mal interpretada como respiração de stress. Um odor expiratório frutado (cetona) pode, também, estar presente. A presença de dor, anemia, hipertermia e doenças concorrentes (p. ex. pneumonia, insuficiência cardíaca) pode justificar a observação de polipneia/dispneia. A presença de efusão pleural pode estar presente secundariamente a insuficiência cardíaca (Mathews, 2006; O'Brien, 2010; Pihoker *et al.*, 2011).

A observação de sintomatologia gastrointestinal, como dor e distensão abdominais, pode estar presente por consequência direta de CAD ou por pancreatite, outras causas de vômito e diarreia, aerofagia, infecção de órgãos abdominais ou uma eventual peritonite (Mathews, 2006).

Além disso, considerando a existência de doenças concorrentes, pode verificar-se a presença de anemia (p.ex. insuficiência renal), icterícia em gatos, lipidose hepática ou pancreatite aguda (Greco, 2004; Reusch, 2010).

### **4.3. Exames complementares laboratoriais**

Os exames complementares têm o objetivo de confirmar o diagnóstico, identificar doenças subjacentes ou concorrentes, especialmente infecções (p. ex. infecção trato urinário) e identificar alterações consequentes da CAD (p. ex. hipofosfatemia) (Torrente & Bosch, 2012).

Todos os animais com suspeita de CAD devem ser sujeitos a uma avaliação laboratorial completa. Esta inclui um hemograma completo, painel bioquímico, eletrólitos

séricos, painel de gases sanguíneos, análise de urina (densidade, tira reativa, sedimento), cultura de urina, ecografia abdominal e radiografias torácicas. A ecocardiografia pode, também, estar indicada (Greco, 2009).

#### **4.3.1. Hemograma**

O hemograma pode apresentar-se normal mas, o número de eritrócitos e o hematócrito encontram-se frequentemente aumentados devido a desidratação grave. Porém, valores normais ou ligeiramente diminuídos podem estar presentes, representando, assim, anemia por doença crónica (Connally, 2002; Greco, 2004; Torrente & Bosch, 2012).

Aproximadamente 50% dos cães com CAD apresenta anemia não regenerativa (não associada a hipofosfatemia). No entanto, a presença de anemia é mais frequente em gatos com CAD, uma vez que esta espécie tem significativamente mais corpos de Heinz que gatos saudáveis, e o grau de formação destes está relacionado com a concentração plasmática de 3HB e com o efeito do dano oxidativo na hemoglobina felina, a qual é especialmente suscetível a processos de oxidação (Connally, 2002; Hume *et al.*, 2006; Hess, 2009).

O hemograma geralmente revela leucocitose com neutrofilia, mais comum em gatos e humanos ou um leucograma de stress sugestivo da libertação de hormonas de stress ou por possível inflamação. Uma leucocitose superior a  $20 \times 10^3/\mu\text{l}$  ou  $30 \times 10^3/\mu\text{l}$ , a presença de neutrófilos tóxicos ou degenerativos, ou um desvio à esquerda significativo de neutrófilos imaturos sugere a presença de uma inflamação grave, associada ou não a um processo infeccioso (Connally, 2002; Greco, 2004; Feldman & Nelson, 2004; O'Brien, 2010; Schaer, 2010). A presença de neutrofilia com desvio à esquerda é uma alteração frequente em gatos com CAD, sendo observada, também, em aproximadamente 50% dos cães com CAD. A presença de trombocitose está descrita sobretudo em cães, observando-se em cerca de 50% dos animais cetoacidóticos (Connally, 2002; Hume *et al.*, 2006; Hess, 2009).

#### **4.3.2. Painel bioquímico**

##### **4.3.2.1. Glicemia**

A hiperglicemia persistente é evidente em todos os cães e gatos diagnosticados com CAD, a menos que recebam insulina. A concentração média de glicose sérica em animais com CAD é 500 mg/dL, mas os valores podem oscilar entre 200 mg/dL e valores superiores a 1000 mg/dL. A gravidade da hiperglicemia é sobretudo determinada pelo grau de desidratação e pela conseqüente redução da taxa de filtração glomerular, uma vez que todos os animais

com CAD têm deficiência relativa ou absoluta em insulina e uma produção de glicose hepática excessiva (Connally, 2002; Hess, 2009).

#### **4.3.2.2. Enzimas hepáticas e proteínas totais**

A elevação de enzimas hepáticas é frequente em animais cetoacidóticos, por efeitos diretos da DM ou por descompensações que acompanham a CAD como hipovolemia e, conseqüentemente hipoperfusão e lesão hepática. Em cães com CAD é frequente a elevação da alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (FA). O aumento das transaminases também está documentado em gatos, especialmente naqueles com lipidose hepática concorrente. A ALT e AST estão geralmente aumentadas secundariamente a desidratação, o que causa hipovolemia, hipoperfusão hepática e subsequente dano hepatocelular. A FA pode estar aumentada na presença de doenças concorrentes (pancreatite, sepsis, ou conseqüente a colestase secundária). No entanto, em alguns animais não é possível identificar a proveniência do aumento da concentração das enzimas hepáticas (Connally, 2002; Greco, 2004; Feldman & Nelson, 2004; O'Brien, 2010; Schaer, 2010).

As proteínas totais apresentam-se frequentemente aumentadas devido a desidratação grave, causando hemoconcentração e, assim, uma sobrevalorização dos níveis de proteínas totais (Connally, 2002; Greco, 2004; Torrente & Bosch, 2012).

#### **4.3.2.3. Amilase pancreática, colesterol e triglicéridos**

A hiperamilasemia pode observar-se em pancreatite aguda ou em conseqüência de dano na função renal (Schaer, 2008). As concentrações de colesterol e triglicéridos podem estar elevadas secundariamente a alterações do metabolismo lipídico devido a níveis baixos de insulina (Greco, 2004).

#### **4.3.2.4. Ureia e creatinina**

As concentrações de ureia e creatinina estão aumentadas na maioria dos animais com CAD em conseqüência de desidratação grave. No entanto, a presença de uma insuficiência renal pode, também, ser uma possível causa desse aumento (Greco, 2004). A elevação destes parâmetros deve ser avaliada em conjunto com a densidade urinária. A presença de uma densidade urinária inicial baixa não é patognomônico de insuficiência renal, uma vez que a

diurese osmótica e a hipocalcemia crônica contribuem para densidades urinárias baixas em animais diabéticos. Desta forma, a reavaliação das concentrações de ureia e creatinina e da densidade urinária devem ser realizadas após o tratamento de emergência. Por outro lado, é importante a monitorização destes parâmetros, juntamente com o débito urinário, para determinar que fluidoterapia é mais adequada. Se as concentrações iniciais de ureia e creatinina forem elevadas e se, com posterior implementação de terapia adequada, diminuïrem lentamente, permanecerem estáticas ou aumentarem, existe uma forte suspeita de doença renal (Connally, 2002). A elevação da concentração de ureia tem, geralmente, causa renal ou pré-renal, enquanto a de creatinina pode estar sobrestimada na presença de elevadas concentrações de AcAc (Greco, 2004; O'Brien, 2010).

### **4.3.3. Alterações eletrolíticas**

As alterações eletrolíticas são muito frequentes em cães e gatos com CAD. A hipocalcemia é o distúrbio eletrolítico mais frequente e preocupante em CAD, podendo, também, observar-se hiponatremia, hipocloremia e hipofosfatemia (Hess, 2009).

#### **4.3.3.1. Concentração sérica de potássio**

Em cães e gatos saudáveis, a concentração sérica de potássio varia entre 3,5-4,5mEq/L (Feldman & Nelson, 2004). Em animais com CAD estas concentrações podem estar aumentadas, normais ou diminuïdas (Schaer, 2010). A hipocalcemia é o distúrbio eletrolítico mais importante em CAD e reflete uma redução substancial do potássio total armazenado. Mesmo em animais com normocalcemia podem existir défices consideráveis de potássio total uma vez que 98% do potássio total está localizado no espaço intracelular (Schaer, 2008). A hipocalcemia ocorre devido a perdas urinárias de potássio causadas por diurese osmótica, absorção deficiente de potássio nos túbulos renais devido a deficiências em insulina, e excreção com cetoácidos, assim como, por perdas gastrointestinais por vômito e diarreia (Panciera, 2011). Com o desenvolvimento da CAD, a desidratação celular e a hipovolemia tornam-se mais exuberantes pelos mecanismos anteriormente referidos, exacerbando os desequilíbrios já existentes. A deslocação de água para fora das células também é responsável pela transferência de potássio para o espaço extracelular (Kitabchi *et al.*, 2001). Este facto é agravado pelo desenvolvimento da acidose, resultando no aumento da concentração de potássio extracelular, o que pode mascarar a gravidade da hipocalcemia real (Greco, 2004).

Conhecer as concentrações séricas de potássio aquando do início da terapia, ajuda a determinar quão agressiva deve ser a suplementação de fluidos com potássio (Connally, 2002). O tratamento de CAD diminui rapidamente a concentração plasmática de potássio porque a correção da acidose e a terapia com insulina provocam a passagem de potássio para o compartimento intracelular e a administração de fluidos provoca diurese e diluição do potássio plasmático (Pancieria, 2011). Desta forma, é esperado um agravamento do défice de potássio total após a implementação do tratamento (Connally, 2002). A hipocalemia pode causar fraqueza muscular, alterações cardíacas (diminuição da contratilidade miocárdica e do débito cardíaco e arritmias), dano da função renal, íleo paralítico, ventroflexão cervical (em gatos) e falência da musculatura respiratória, com consequente paralisia respiratória em animais gravemente afetados (Kitabchi *et al.*, 2001; O'Brien, 2010; Panciera, 2011)

#### **4.3.3.2. Concentração sérica de sódio e cloro**

De forma geral, a CAD provoca défices significativos de sódio total (Greco, 2004). A hiponatremia pode ser fictícia (devido a hipertrigliceremia) ou real (devido a perdas urinárias ou gastrointestinais). Suspeita-se de hiponatremia fictícia ou pseudohiponatremia quando as amostras de plasma se encontram marcadamente lipémicas, não se podendo descartar, todavia, a existência de uma hiponatremia real. A hiponatremia fictícia acontece quando são usadas metodologias laboratoriais fotométricas. A falsa hiponatremia pode ocorrer na presença de elevados níveis de glicose plasmática que arrastam água para o compartimento extracelular diluindo a concentração sérica de sódio. A hiponatremia verdadeira pode ocorrer devido a diurese osmótica induzida por concentrações de glicose e cetonas elevadas e na ausência de insulina que, normalmente, tem a função de reabsorver sódio da parte distal do nefrónio. A hiperglucagonemia, vômito e diarreia também contribuem para a perda de sódio total. A hiperosmolalidade pode contribuir para a perda de sódio total porque à medida que a osmolalidade aumenta, a água é arrastada do interstício para o espaço vascular, diluindo o sódio e cloro séricos (Connally, 2002; Schaer, 2008). A presença de hipocloremia está documentada em cerca de 50% dos cães com CAD (Hess, 2009).

#### **4.3.3.3. Concentração sérica de fósforo**

O fósforo é o anião intracelular mais abundante, tendo um papel importante na conversão de energia a partir da adenosina trifosfato (ATP) e na entrega de oxigénio aos

tecidos (Greco, 2004; Chansky & Hadad, 2008). As concentrações de fósforo são reguladas pela ingestão na dieta, eliminação renal, fatores que promovem a sua movimentação para dentro ou fora das células e por interações com a vitamina D e paratormona (Greco, 2004). As concentrações geralmente estão normais a aumentadas inicialmente devido a desidratação, doença ou hipoperfusão renal (Connally, 2002; Schaer, 2008). Semelhante ao potássio, o fosfato é deficitário em animais com CAD independentemente da concentração sérica de fósforo. Em pacientes com CAD, a perda de fósforo ocorre por passagem deste eletrólito para o compartimento extracelular secundariamente à hiperosmolalidade, seguida de perda urinária, por diminuição da utilização celular devido a deficiências em insulina, por inibição da absorção de fosfato pelos túbulos renais provocada pela acidose e por diurese osmótica. Desde que não haja insuficiência renal, é de se esperar uma diminuição significativa de fósforo com o início da terapia (Connally, 2002). Durante o tratamento de CAD, a redução da osmolalidade e a administração de insulina resulta na translocação do fosfato do compartimento extracelular para o intracelular. Esta translocação normalmente causa uma diminuição marcada na concentração plasmática de fósforo. No entanto, as consequências clinicamente relevantes da hipofosfatemia são observadas quando as concentrações séricas de fósforo são inferiores ao intervalo de 1 a 1.5mg/dL e os sinais observados são inconsistentes. A presença de hemólise, fraqueza muscular, convulsões, depressão miocárdica, arritmias depressão, diarreia, leucopenia e diminuição da função plaquetária levando a infecção e hemorragia podem resultar da hipofosfatemia. As únicas anomalias documentadas de hipofosfatemia incluem anemia hemolítica em gatos e, estupor e convulsões em cães. A hemólise pode ocorrer por dano oxidativo, apesar da suplementação com fosfato. Na avaliação inicial, a hipofosfatemia está presente entre 13% a 48% dos gatos com CAD e em cães, a prevalência é desconhecida (Greco, 2004; Schaer, 2008; Hess, 2009; Panciera, 2011). A suplementação excessiva de fósforo deve ser evitada pois pode provocar hipocalcemia ou calcificação metastática (Greco, 2004).

#### **4.3.3.4. Concentração sérica de cálcio**

Inicialmente, as concentrações de cálcio podem estar normais ou moderadamente diminuídas. Baixas concentrações totais de cálcio sérico podem ser acompanhadas de quantidades normais ou diminuídas de cálcio ionizado. Concentrações baixas podem ser secundárias a pancreatite recorrente, insuficiência renal, má absorção intestinal, tratamento

com glucocorticoides e hipocalcemia associada a doença crítica. Normalmente as anomalias não justificam a necessidade de terapia (Connally, 2002).

#### **4.3.3.5. Concentração sérica de magnésio**

O magnésio é armazenado principalmente no osso e excretado pela urina (Chansky & Hadad, 2008). As concentrações de magnésio em animais com CAD podem estar aumentadas, normais ou diminuídas (Connally, 2002). Ambas as formas de magnésio, iônica e total, são mensuráveis. As concentrações de magnésio plasmático total e ionizado podem apresentar-se dentro ou abaixo dos valores de referência aquando do diagnóstico de CAD em cães e gatos, diminuindo normalmente durante o tratamento de CAD e normalizando, sem tratamento, à medida que a CAD se resolve (Nelson, 2009). O magnésio total em cães varia entre 1.7 e 2.5 mg/dL e em gatos entre 1.8 e 2.5 mg/dL. O magnésio sérico ionizado em cães varia entre 1.07 e 1.46 mg/dL e em gatos entre 1.09 e 2.08mg/dL (Schaer, 2010).

As deficiências em magnésio quando ocorrem geralmente associam-se a anorexia, absorção intestinal diminuída, perdas renais aumentadas ou alterações de distribuição, uma vez que é o segundo catião intracelular mais abundante (Greco, 2004). A hipomagnesiemia é mais típica em gatos, mas o seu significado clínico é ainda desconhecido (Greco, 2004; Torrente & Bosch, 2012). Cães com CAD normalmente não apresentam concentrações baixas de magnésio ionizado aquando da exploração inicial (Hess, 2009).

Os sinais clínicos de hipomagnesiemia geralmente não ocorrem até que as concentrações de magnésio sérico total e ionizado sejam inferiores a 1.0 e 0.5mg/dL, respetivamente, e mesmo com estes níveis podem permanecer assintomáticos. Os sinais clínicos de hipomagnesiemia incluem fraqueza neuromuscular e arritmias cardíacas, alterações também observadas em outras alterações eletrolíticas, assim como convulsões e, hipocalcemia e hipocalemia refratárias. A hipomagnesiemia pode causar, também, a diminuição de outros eletrólitos como o potássio e o cálcio. Atualmente, desconhecem-se quais as ramificações clínicas da hipomagnesiemia e se a suplementação de magnésio é necessária. Contudo, a correção dos défices pode melhorar os distúrbios eletrolíticos e o estado clínico de pacientes com deficiências de magnésio graves (Connally, 2002; Nelson, 2009).

#### 4.3.4. Osmolalidade sérica

A osmolalidade define-se pela concentração total de solutos dissolvidos numa solução, expressa em miliosmoles por quilograma (mOsm) (Rudloff & Rivera, 2012). Em animais cetoacidóticos, a osmolalidade apresenta-se de moderada a marcadamente elevada em consequência da hiperglicemia mas, pode não ser detetada, em parte, devido à existência de hiponatremia concorrente (Greco, 2004). As concentrações séricas de sódio e, em menor importância, de potássio, glicose e ureia (BUN) são os fatores determinantes da osmolalidade sérica, que pode ser calculada pela seguinte fórmula (Rudloff & Rivera, 2012):

$$\text{Osmolalidade (mOsm)} = 2 ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+] \text{ mEq/L}) + \text{Glicose (mg/dL)} / 2.8 + \text{BUN (mg/dL)} / 2.8$$

Os valores normais de osmolalidade sérica para cães e gatos oscilam entre 290 e 310mOsm e 290 e 330mOsm, respetivamente (Connally, 2002; Mathews, 2006; Rudloff & Rivera, 2012). Uma publicação recente de O'Brien (2010) mostrou que esta equação é a que mais se aproxima da osmolalidade total calculada ( $\text{Osm}_T$ ). A osmolalidade efetiva ou tonicidade ( $\text{Osm}_E$ ) é definida pela concentração de solutos que não atravessam as membranas celulares e é calculada pela seguinte fórmula (O'Brien, 2010):

$$\text{Osm}_E = 2 [\text{Na}^+] + \text{Glicose (mg/dL)} / 18^{50}$$

O sódio e a glicose são os solutos que mais contribuem para a osmolalidade efetiva (O'Brien, 2010). A glicose é incluída no cálculo da osmolalidade uma vez que, na presença de défices de insulina, a glicose permanece no espaço extracelular, criando um gradiente osmótico entre o espaço extra e intracelular. A ureia é considerada uma osmole ineficaz porque tem a capacidade de atravessar membranas celulares (Rudloff & Rivera, 2012). A hiperosmolalidade caracteriza-se por osmolalidade sérica efetiva superior a 330mOsm em gatos e superior a 320mOsm em cães (Mathews, 2006; O'Brien, 2010). O aumento da osmolalidade extracelular leva à desidratação celular podendo causar sintomatologia neurológica como desorientação, ataxia, letargia, convulsões e coma, desenvolvem-se com o agravar da desidratação celular. Como defesa, as células neurológicas criam solutos chamados osmoles idiogénicas que ajudam a diminuir a passagem de água para fora das células. A hiperosmolalidade em animais com CAD não é muito marcada, resolvendo-se com a administração de fluídos isotónicos e com insulino-terapia (Feldman & Nelson, 2004; Greco, 2004).

As concentrações séricas de cetonas não são medidas por rotina, mas sabe-se que também contribuem para a osmolalidade. Em comparação com cálculo da osmolalidade, a mensuração da osmolalidade com o uso de um osmómetro mede não só os solutos normais (sódio, glicose, ureia) mas também outros solutos mais pequenos. A diferença existente entre o cálculo e a mensuração da osmolalidade denomina-se osmolar gap e é de 10 mOsm. Em animais com CAD, o osmolar gap médio é de 29mOsm, diminuindo para valores insignificantes após 24horas de terapia (O'Brien, 2010; Rudloff & Rivera, 2012).

#### 4.3.5. Equilíbrio ácido-base

A presença de acidose metabólica (pH <7.35, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> <15 mEq/L) com alcalose respiratória compensatória e aumento do *anion gap* são as alterações ácido-base que mais se destacam em animais com CAD. A acidose metabólica é uma das características mais evidentes em CAD e relaciona-se diretamente com o prognóstico dos animais que a apresentam. Este desequilíbrio ácido-base resulta da acumulação de corpos cetónicos no sangue, o que sobrecarrega a capacidade tampão do organismo, provocando o aumento de iões H<sup>+</sup> e a diminuição de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. (Connally, 2002; Hume *et al.*, 2006; O'Brien, 2010). A pressão parcial de dióxido de carbono (pCO<sub>2</sub>) é, também, frequentemente baixa, refletindo uma compensação respiratória. A presença de níveis de pCO<sub>2</sub> mais baixos que os explicáveis pelo grau de acidose podem resultar da presença de alcalose respiratória primária, enquanto a presença de níveis mais elevados podem indicar a presença de uma acidose respiratória concomitante. O agravar da desidratação, a diminuição do fluxo sanguíneo para os tecidos periféricos e a consequente acidose láctica, contribuem, ainda, para a presença de alterações ácido-base (Feldman & Nelson, 2004; Greco, 2004; Chansky & Hadad, 2008).

O equilíbrio ácido-base pode ser avaliado através do cálculo do *anion gap* (Melendez, 2001). O *anion gap* (AG) define-se pela diferença entre os catiões (sódio e potássio) e os aniões (cloro e bicarbonato) medidos por rotina ou, por outras palavras, representa o excesso de aniões em circulação não medidos por rotina nas análises bioquímicas. Os valores normais do *anion gap* oscilam entre 15 e 20 mEq/L e podem ser calculados pela seguinte fórmula (Haskins, 2012):  $AG = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$

Valores aumentados do AG caracterizam a acidose metabólica provocada por CAD (Greco, 2004). Este aumento resulta da diminuição de catiões não medidos (como cálcio e magnésio) ou por aumento dos aniões não medidos (fosfato, sulfato, ácidos orgânicos e

proteínas com carga negativa), sendo esta última situação mais comum (Haskins, 2012). A acidose metabólica presente na CAD é acompanhada, geralmente, por um AG superior a 30mEq/l (Schaer, 2010). Esta deve ser diferenciada de outras causas de aumento de *anion gap*, como acidose láctica e de acidose hiperclorémica (Feldman & Nelson, 2004). Em determinadas situações, os animais com CAD retêm cloro de forma a compensar a carga negativa perdida pelos corpos cetónicos e bicarbonato, com o intuito de manter a neutralidade eletrolítica. Estas alterações podem resultar numa acidose hiperclorémica com AG normal (Adrogué *et al.*, 1982).

A acidose pode manifestar-se como letargia, vômito, hiperventilação, diminuição da contratilidade cardíaca, vasodilatação periférica, estupor e coma (Greco, 2004).

#### **4.3.6. Análise de urina**

A análise de urina é importante no diagnóstico de CAD, pois fornece uma variedade de informações, nomeadamente a presença de glicosúria e cetonúria. Os testes semiquantitativos são um dos métodos de diagnóstico para deteção de corpos cetónicos (Laffel, 1999; Feldman & Nelson, 2004). No entanto, publicações recentes têm demonstrado a importância da avaliação dos corpos cetónicos a partir de soro ou plasma nas tiras de urina ou por métodos mais precisos (DiTommaso *et al.*, 2009; Zeugswetter & Pagitz, 2009). Em condições normais, existe um rácio AcAc:HB estável (1:1) mas, com o agravar da CAD, este rácio altera-se podendo oscilar até 1:20 (Laffel, 1999). As tiras de urina apresentam o reagente de nitroprussinato que deteta apenas o AcAc e não o HB, corpo cetónico dominante em CAD (Hess, 2009). Para contornar esta situação, pode adicionar-se peróxido de hidrogénio à urina, o qual catalisa a formação de AcAc a partir de HB (Melendez, 2001). Com o desenvolvimento da CAD, o HB é metabolizado a AcAc, observando-se um aumento substancial de corpos cetónicos nas tiras de urina (Nelson, 2009). Esta conversão explica porque, numa fase inicial, as tiras de urina não revelam a presença de cetonúria, mas após o 2º ou 3º dia de tratamento, se verifica a presença de cetonúria, independentemente das melhorias clínicas (Schaer, 2010). No entanto, este método apresenta algumas limitações, tendo sido reportados falsos-positivos na presença de fármacos com grupos sulfidril e, de falsos-negativos pela exposição ao ar da tira de urina durante um longo período de tempo, ingestão de elevadas quantidades de vitamina C ou, quando, bactérias presentes na urina metabolizam o AcAc. Atualmente, em Medicina Veterinária, o uso de métodos de doseamento de HB sanguíneo apresentam cada vez mais seguidores devido à fácil utilização e ao rápido diagnóstico e

monitorização da CAD (Duarte *et al.*, 2002; Di Tomasso *et al.*, 2009; Weingart *et al.*, 2012; Zeugswetter & Rebuzzi, 2012).

A presença de proteinúria pode estar relacionada com infeção do trato urinário ou com alteração glomerular, devendo-se, por isso, avaliar o rácio proteína:creatinina urinária. A presença de piúria e hematória na tira reativa, juntamente com o diagnóstico de infeção do trato urinário, justifica a realização de cultura de urina. Como as infeções do trato urinário são frequentes em pacientes com CAD, recomenda-se a realização de culturas de urina independentemente dos achados do sedimento urinário (Connally, 2002; Feldman & Nelson, 2004). A realização de cultura de bactérias e antibiograma está recomendada, uma vez que 20% dos cães com CAD apresentam crescimento de bactérias aeróbias na cultura de urina. Isto resulta da imunossupressão característica da DM e da diminuição da capacidade de mobilização de leucócitos para as zonas de infeção (Hess, 2009; O'Brien, 2010).

Outro parâmetro a considerar é a avaliação da densidade urinária, que, deve ser comparada aos níveis de ureia, creatinina e ao grau de desidratação. Se a função renal for normal, uma paciente desidratado deve ter uma densidade urinária superior a 1030. A monitorização do débito urinário através da colocação de um cateter urinário assegura a inexistência de animais oligúricos ou anúricos. A densidade urinária é normalmente usada para determinar a origem da azotemia. A presença de azotemia, nomeadamente a pré-renal, é frequente uma vez que, a maioria dos animais com CAD se apresentam desidratados. A azotemia é mais reportada em gatos do que em cães com CAD. Na presença de azotemia pré-renal, a densidade urinária é superior a 1012, embora a capacidade de concentração máxima possa estar prejudicada pela presença de glicosúria. Uma densidade urinária entre 1010 e 1020 pode sugerir a presença de uma disfunção renal primária (Connally, 2002; Hess, 2009; O'Brien, 2010).

#### **4.3.7. Outros exames complementares**

A execução de outros exames complementares depende da presença de doenças concorrentes (Hess, 2009). A realização de radiografia torácica está indicada na presença de polipneia, dispneia ou sons pulmonares anómalos. A avaliação abdominal por radiografia e ecografia é aconselhada quando se verifica vômito, dor ou presença de massa abdominais ou quando se verificam evidências laboratoriais de doença hepática, renal ou pancreática (Mathews, 2006). A determinação de enzimas pancreáticas, cPLI ou fPLI, e testes de funcionalidade e biópsia hepáticas podem, também, ser realizados (Hess, 2009; Torrente &

Bosch, 2012). A determinação da T4 está aconselhada em gatos assim como a avaliação da presença de FIV e FeLV (Mathews, 2006; Torrente & Bosch, 2012). A cultura de sangue é aconselhada quando, em presença de febre, se desconhece a causa ou a localização de sinais de infecção. A realização de eletrocardiograma (ECG) está indicada como monitorização de referência na suplementação com potássio (Mathews, 2006). Se os achados clínicos ou clínico-patológicos forem consistentes com hiperadrenocorticismo (HAC), ou se o cão apresentar uma história de HAC tratado, devem realizar-se testes de diagnóstico de HAC após a resolução da acidose e cetose e, da instituição de terapia com insulina subcutânea (Sears *et al.*, 2012).

## 5. Diagnóstico diferencial

A determinação de cetonas nem sempre é diagnóstico de CAD, e portanto, deve realizar-se um diagnóstico diferencial para cetose e acidose metabólica:

- Cetose: cetoacidose diabética, pancreatite aguda, jejum, dieta baixa em hidratos de carbono, hipoglicemia persistente, hipertermia prolongada e gestação.
- Acidose metabólica: cetoacidose diabética, falho renal, acidose láctica, exposição a toxinas, destruição tissular grave, diarreia grave e vômito crônico (Torrente & Bosch, 2012).

## 6. Diagnóstico

A CAD é uma emergência veterinária que exige avaliação e diagnóstico rápidos e implementação de tratamento adequado. A inexistência de critérios laboratoriais padrão para definir a CAD em animais pode explicar a sobreposição de casos de cetoacidose e cetose. Como não existem limites quantitativos padrão para cada um dos parâmetros usados no diagnóstico de CAD, este é, em parte, subjetivo e dependente do critério de avaliação do clínico presente e/ou da fonte consultada. O diagnóstico de CAD baseia-se, normalmente, em sinais clínicos e na mensuração da glicose sanguínea, corpos cetônicos, eletrólitos e gases sanguíneos. A avaliação do equilíbrio ácido-base é usada para determinar a presença e

severidade da acidose metabólica, enquanto a cetose é avaliada pela mensuração de corpos cetônicos (Di Tommaso *et al.*, 2009).

O perfil mínimo de testes aconselhados para a CAD varia para cada autor, mas a necessidade de uma abordagem meticulosa é referida por todos. Um estudo realizado em cães com CAD, considerou como critérios de inclusão a presença de sinais clínicos consistentes com DM (p. ex. poliúria, polidipsia, perda de peso), hiperglicemia ( $> 250\text{mg/dL}$ ), pH venoso diminuído ( $< 7.35$ ) e cetonémia ( $[\text{HB}] > 2.0\text{mmol/L}$ ) (Sears *et al.*, 2012). Dois estudos feitos em gatos definiram o diagnóstico de CAD pela presença de sinais clínicos típicos, cetonúria ou cetonemia, com ou sem acidose metabólica ( $\text{pH} < 7.3$ ,  $\text{HCO}_3^- < 16\text{mmol/L}$  ou  $\text{TCO}_2 < 15\text{mmol/L}$ ). Alguns autores acrescentam, ainda, a presença do *anion gap* aumentado ( $> 30\text{mEq/L}$ ) (Sieber-Ruckstuhl *et al.*, 2008; Zeugswetter & Pagitz, 2009; Schaer, 2010).

Apesar das diferenças de critérios encontradas em diferentes estudos e referências, é comum à maioria que o diagnóstico de CAD é efetuado na presença de sinais clínicos (p. ex. desidratação, Pu/Pd, perda de peso), hiperglicemia, glicosúria, cetonúria ou cetonemia e acidose metabólica ( $\text{pH} < 7.35$ ,  $\text{HCO}_3^- < 15\text{mmol/L}$  ou  $\text{TCO}_2 < 15\text{mmol/L}$ ). No entanto, novos estudos deveriam ser realizados e comparados de forma a padronizar uma definição exata de CAD, tornando, assim, o diagnóstico a nível analítico mais preciso.

## 7. Tratamento

O tratamento bem-sucedido de CAD é complexo e envolve a correção de muitos distúrbios. Os objetivos do tratamento incluem a reposição do volume intravascular, correção da desidratação, correção dos distúrbios eletrolíticos, correção do desequilíbrio ácido-base, diminuição da concentração sanguínea de glicose, cessação da presença de cetonas e tratamento de doenças subjacentes ou concorrentes.

A maioria dos pacientes com CAD deve ser hospitalizada em instalações que garantam um acompanhamento de 24 horas (O'Brien, 2010). Idealmente, deve ser colocado um cateter venoso central na veia jugular de cães e gatos, o qual evita a necessidade de punções venosas repetidas para a monitorização da glicose, eletrólitos e gases sanguíneos, permitindo, ainda, a determinação da pressão venosa central (PVC). No entanto, se situação do animal é preocupante, pode colocar-se um cateter periférico para facilitar a implementação de tratamento imediato. Em cães pode colocar-se um cateter na veia safena lateral e, em gatos na veia safena medial. Se o clínico considera implementar uma infusão contínua de insulina regular IV, a terapia deve ser conseguida pela colocação de dois cateteres: um cateter

periférico para a infusão de insulina e um cateter central para recolha de amostras de sangue e administração de fármacos e outros fluidos (Connally, 2002).

Nem todos os animais com CAD apresentam mau estado geral e sinais clínicos de doença sistémica. Desta forma, a abordagem e o tratamento da CAD em animais aparentemente saudáveis e em animais sistemicamente debilitados e, em risco de morte, deve ser diferente.

### **7.1. Tratamento de cetoacidose diabética em animais aparentemente saudáveis**

Se o animal não apresentar sinais de doença sistémica, se as anomalias séricas não forem identificáveis à exploração física e se a acidose metabólica for leve (isto é,  $\text{TCO}_2$  venoso ou concentrações de bicarbonato arterial superiores a 16mEq/L), pode administrar-se insulina regular de ação curta, por via subcutânea, durante 3 dias até à resolução da cetonúria. A dose de insulina deve ser ajustada em função da concentração sanguínea de glicose. Para minimizar o risco de hipoglicemia, o cão ou gato deve ser alimentado com 1/3 das necessidades calóricas diárias em cada administração de insulina. Devem ser monitorizadas as concentrações séricas de glicose e urinárias de cetonas, assim como o estado clínico do paciente. A diminuição da concentração sérica de glicose implica uma diminuição na produção de cetonas. Isto, em combinação com o metabolismo e perda urinária de cetonas, corrigirá a cetose entre 48 a 96 horas após o início da terapia com insulina. A cetonúria prolongada é sugestiva de doença sistémica concorrente ou de concentrações inadequadas de insulina sérica para suprimirem a lipólise e cetogénese. Quando a condição clínica do animal se normalizar, a terapia com insulina pode ser alterada para preparações de insulina de ação prolongada (Nelson, 2009).

### **7.2. Tratamento de cetoacidose diabética em animais com sintomatologia de doença sistémica**

O tratamento agressivo está indicado em pacientes com sinais clínicos de doença sistémica (letargia, anorexia, vômito). A abordagem terapêutica de animais com CAD implica um retorno à normalidade lento dos vários parâmetros alterados, uma vez que a alteração rápida desses parâmetros pode ser tanto ou mais perigoso que nenhuma modificação. Desta forma, a terapia implementada apresenta mais probabilidades de sucesso (Nelson, 1998).

### **7.2.1. Fluidoterapia**

A rápida implementação de fluidoterapia é a chave para um tratamento bem-sucedido de CAD (Connally, 2002). A fluidoterapia, por si só, reduz substancialmente a glicose sérica e a resistência à insulina, aumenta a disponibilidade de insulina nos tecidos periféricos (musculo esquelético), dilui a glicose sanguínea e aumenta as perdas urinárias consequentes ao aumento da taxa de filtração glomerular (Panciera, 2011).

#### **7.2.1.1. Composição dos fluidos**

Existem muitas soluções cristaloides disponíveis no mercado que são adequadas para ressuscitação e reidratação (O'Brien, 2010). Segundo Nyenwe & Kitabchi (2011), as soluções de cristaloides isotônicas são preferíveis, às hiper e hipotônicas, uma vez que estas últimas provocam agravamento da hiperosmolalidade, hipernatremia, hipercloremia e diurese, respetivamente. Acrescenta ainda que, ao comparar a terapia com coloides e cristaloides, não se verificam vantagens na sobrevivência de pacientes críticos com a utilização de coloides em detrimento de cristaloides.

Os animais com CAD apresentam défices significativos de água e sódio e, por isso, o fluido de escolha inicial deve ser o cloreto de sódio a 0.9% (Panciera, 2011). A escolha do fluido é baseada nos níveis séricos de sódio, devido aos défices normalmente observados (Chansky & Hadad, 2008). A solução salina a 0.9% é uma solução não tampão que causa uma acidose metabólica temporária quando infundido por via intravenosa. Este tipo de acidose resulta da perda de bicarbonato e, não por ganho de ácido orgânico (O'Brien, 2010), o que pode aumentar as necessidades de bicarbonato na terapia inicial (Mathews, 2006). As soluções cristaloides tamponantes (p. ex. Lactato Ringer, Normosol-R, Plasma-Lyte) têm o benefício de apresentarem quantidades sódicas adequadas e substâncias tampão (lactato, acetato, gluconato) para ajudar na resolução da acidose metabólica (O'Brien, 2010). O lactato de ringer é uma solução alcalinizante, que apresenta níveis de sódio baixos (130mmol/L Na<sup>+</sup>), o que reduz mais rapidamente a osmolalidade plasmática. O Plasma-Lyte e o Normosol são soluções alcalinizantes apresentando quantidades de sódio superiores ao lactato ringer (140mmol/L Na<sup>+</sup>). Outra vantagem destes cristaloides é a presença de potássio, o que pode atenuar quedas agudas na concentração de potássio aquando da implementação do tratamento com fluidos e insulina (Panciera, 2011). Se se verificar hiponatremia (Na<sup>+</sup> <130mmol/L), a correção do défice de sódio deve ser o mais lenta possível, sendo aconselhado neste caso o uso de uma solução salina a 0.9% (Mathews, 2006).

**Tabela 2. Composição de cristaloídeos isotônicos (adaptado de Silverstein, 2009)**

Tipo de fluido	Osm.	[Na <sup>+</sup> ] (mEq/L)	[K <sup>+</sup> ] (mEq/L)	[Cl <sup>-</sup> ] (mEq/L)	[Mg <sup>2+</sup> ] (mEq/L)	[Ca <sup>2+</sup> ] (mEq/L)	Lactato (mEq/L)	Acetato (mEq/L)	Gluconato (mEq/L)
NaCl 0.9%	308	154	-	154	-	-	-	-	-
Lactato de Ringer	273	130	4	109	-	3	28	-	-
Plasma-Lyte 148	295	140	5	98	3	-	-	27	23
Normosol-R	295	140	5	98	3	-	-	27	23

(Legenda: Osm. – Osmolalidade)

A administração de soluções hipotônicas como o cloreto de sódio a 0,45% é desencorajada por alguns endocrinologistas, sobretudo no início do tratamento. A rápida redução da osmolalidade plasmática é o fator que mais contribui para o desenvolvimento de edema cerebral, causado, em parte, pela acumulação de osmoles idiogênicas no SNC. As osmoles idiogênicas são produzidas secundariamente a hiperosmolalidade crônica, evitando, assim, a desidratação cerebral. Se a osmolalidade diminuir rapidamente, as osmoles idiogênicas permanecem no cérebro, provocando um acúmulo excessivo de água. A importância desta fisiopatologia é desconhecida em cães e gatos, mas é prudente evitar a redução rápida da osmolalidade plasmática durante o tratamento de CAD (Panciera, 2011).

A monitorização da perfusão, estado de hidratação e eletrólitos é mais importante no tratamento de CAD que o tipo de cristalóide escolhido (O'Brien, 2010). A fluidoterapia contribui para a diminuição da concentração sérica de glicose através do aumento da perfusão renal e diminuição da concentração das hormonas diabetogênicas, especialmente de glucagon (Hess, 2009). As soluções de dextrose a 2,5% ou 5% são usadas em animais com níveis de glicose sérica iguais ou inferiores a 250mg/dL (Schaer, 2010). A adição de dextrose previne a hipoglicemia e permite que a administração contínua de insulina cesse a formação de cetoácidos (Feldman & Nelson, 2004; Panciera, 2011).

#### **7.2.1.2. Taxa e volume de fluidos**

Muitos animais com CAD apresentam-se significativamente hipovolêmicos e, requerem uma estabilização inicial com bolus de fluidos IV. Os parâmetros de perfusão (frequência cardíaca, qualidade do pulso, estado mental, coloração das membranas mucosas,

tempo de repleção capilar, pressão sanguínea) devem ditar se são necessários bolus de fluidos antes das taxas de reidratação serem instituídas (O'Brien, 2010). Em caso de choque ou insuficiência renal aguda oligúrica, a administração de fluidos faz-se apenas para estabilizar o volume intravascular normal, reverter os sinais clínicos de choque e estabilizar o fluxo urinário (0,5-1ml/kg/h). Taxas de fluidos de 50-90ml/kg/h no cão e, 20-60 ml/kg/h no gato podem ser necessárias inicialmente. Esta administração de fluidos faz-se durante uma hora até à estabilização do animal, sendo depois reduzida e o animal reavaliado tendo em conta o estado de hidratação e os níveis séricos de glicose. Se o estado de choque não se alterar, pode considerar-se a adição de bolus de 2.5ml/kg de colóides sintéticos, para evitar uma rápida redução da osmolalidade (Mathews, 2006).

Após a ressuscitação inicial, deve ter-se em conta a diminuição da osmolalidade plasmática efetiva e do volume plasmático, que ocorrem após redução da concentração de glicose sanguínea, sendo necessária a administração de fluidos a taxas superiores que as necessárias para pacientes euglicémicos (Panciera, 2011). As taxas de fluidos variam em função do grau de desidratação, necessidades de manutenção, perdas contínuas por vômito e diarreia, da presença de doenças como insuficiência cardíaca congestiva e doença renal e da concentração de proteínas plasmáticas (Nelson, 1998; Connally, 2002). As necessidades hídricas calculadas devem incluir o défice de desidratação do animal, necessidades de manutenção de 24 horas e outras perdas como vômito e diarreia. O volume de manutenção de 24 horas é estimado (assumindo que o débito urinário é adequado) em 66mL/kg (Schaer, 2010). O estado de desidratação (tabela 3) pode ser avaliado usando uma escala que varia entre leve (5%) a grave (12%).

**Tabela 3. Achados no exame físico de pacientes desidratados (adaptado de Silverstein, 2009).**

<b>Desidratação (%)</b>	<b>Sinais clínicos</b>
<b>&lt;5</b>	Sem alterações detetáveis.
<b>5-8</b>	Aumento do sinal de prega de pele, membranas mucosas secas.
<b>8-10</b>	Aumento do sinal de prega de pele, membranas mucosas secas, olhos afundados na órbita, ligeiro aumento do TRC.
<b>10-12</b>	Prega de pele severa, TRC prolongado, membranas mucosas secas, olhos afundados na órbita, possíveis sinais de choque.
<b>&gt;12</b>	Todos os anteriores mais sinais de choque, frequentemente com risco de vida.

A necessidade de fluidos cristaloides isotônicos para a reposição do volume de desidratação pode ser calculado usando a seguinte fórmula (Schaer, 2010): Déficit de desidratação (mL) = Desidratação (%) x Peso (kg) x 1000

De forma geral, os fluidos devem ser administrados a uma taxa suficiente para repor os défices de volume entre 12 a 24 horas, sendo que 50% do déficit estimado deve ser repostos nas primeiras 4 a 6 horas. Os fluidos devem ser administrados com cuidado a animais com danos na funcionalidade cardíaca ou com insuficiência renal oligúrica (Panciera, 2011). A presença de oligúria ou anúria exige uma maior redução de fluidos parenterais e a quantidade de fluidos infundidos terá em conta o débito urinário, perdas hídricas imperceptíveis e perdas contínuas (Schaer, 2010). A monitorização da terapia deve consistir na estimativa do débito urinário, peso corporal, hematócrito, sólidos totais e concentrações séricas de creatinina, eletrólitos e glicose. O débito urinário deve ser evidente entre 2 a 4 horas após o início da fluidoterapia a menos que se verifique uma insuficiência renal oligúrica (Panciera, 2011). Feito isto, deve avaliar-se novamente o estado do paciente e ajustar a perfusão em função do seu estado, estabelecendo-se normalmente uma velocidade de 4mL/kg/h (2 vezes a taxa de manutenção) (Torrente & Bosch, 2012).

### **7.2.2. Eletrólitos**

A correção e monitorização de desequilíbrios eletrolíticos é o segundo componente mais importante da terapia. A suplementação de eletrólitos deve ser monitorizada com frequência (Hess, 2009). A mensuração de gases sanguíneos e eletrólitos deve fazer-se a cada 2 horas nas primeiras 6 horas e, depois a cada 4 a 6 horas (Mathews, 2006).

#### **7.2.2.1. Suplementação de sódio**

A hiponatremia é corrigida com soluções salinas a 0.9% para evitar a hiposmolalidade plasmática, que pode ocorrer quando a hiperglicemia é reduzida com a terapia com insulina. A hiposmolalidade plasmática pode causar um gradiente osmótico inverso e sobre-expandir o compartimento intracelular, especialmente o sistema nervoso, provocando edema cerebral. Isto pode ser evitado com a correção lenta da hiponatremia durante um período de 24 a 36 horas (Schaer, 2008). De facto, é frequente, animais com CAD apresentarem hipernatremia após o início do tratamento, uma vez que na presença de diurese osmótica é perdida substancialmente mais água que sódio (Feldman & Nelson, 2004).

#### 7.2.2.2. Suplementação de potássio

Independentemente das concentrações séricas de potássio, quase todos os pacientes com CAD apresentam défices de potássio total (Pancier, 2011). Apenas 2% do potássio total é intravascular e, assim, mensurável (Chansky & Hadad, 2008). Antes do tratamento, a hipocalemia é encontrada em aproximadamente 30% a 43% dos cães e 55% a 67% dos gatos, enquanto a hipercalemia é documentada em menos de 10% dos casos.

A suplementação de potássio devia ser realizada em todos os animais com CAD, mas a taxa de administração inicial está dependente da concentração sérica de potássio antes de se iniciar o tratamento (Pancier, 2011). Um animal que apresente uma hipercalemia aparente aquando da exploração inicial pode tornar-se rapidamente hipocalémico após o início da fluidoterapia (Hess, 2009). A suplementação de potássio faz-se através da adição de cloreto de potássio aos fluidos parenterais, como se observa na tabela 4 (Schaer, 2010).

<b>Tabela 4. Diretrizes de suplementação com potássio (adaptado de O'Brien, 2010).</b>		
<b>K<sup>+</sup> sérico (mEq/L)</b>	<b>Suplementação com KCl (mEq/L)</b>	<b>Taxa de administração máxima (mL/kg/h)</b>
<b>3.5-5</b>	20	24
<b>3-3.4</b>	30	16
<b>2.5-2.9</b>	40	11
<b>2-2.4</b>	60	8
<b>&lt; 2</b>	80	6

A suplementação pode também ser feita com fosfato de potássio (Chansky, 2008). A hipocalemia é tratada através da administração de potássio IV, a uma taxa de infusão contínua não superior a 0.5mEq/kg/h, mas a hipocalemia grave (< 1.8mEq/L) pode ser tratada usando doses entre 0.5 a 0.9mEq/kg/h na primeira hora seguida de nova reavaliação (Hess, 2009; O'Brien, 2010; Torrente & Bosch, 2012). Se forem necessárias doses elevadas, deve ser realizado simultaneamente um ECG (Hess, 2009). As alterações observadas ao ECG devido a hipo e a hipercalemia são apresentadas na tabela 5 (Connally, 2002).

**Tabela 5. Alterações no ECG de hipocalcemia e hipercalemia (adaptado de Connally, 2002).**

<b>Hipocalcemia</b>	<b>Hipercalemia</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Arritmia supraventricular e ventricular, como contração atrial ou ventricular prematura</li><li>✓ Bradicardia sinusal</li><li>✓ Taquicardia atrial paroxística ou juncional</li><li>✓ Bloqueio atrioventricular</li><li>✓ Taquicardia ventricular</li><li>✓ Fibrilação ventricular</li><li>✓ Depressão do segmento ST</li><li>✓ Prolongamento e amplitude reduzida de QT</li><li>✓ Ondas T bifásicas</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Diminuição da amplitude da onda P</li><li>✓ Prolongamento de PR e do intervalo QRS</li><li>✓ Diminuição da amplitude da onda R</li><li>✓ Depressão e aumento da amplitude do segmento ST</li><li>✓ Ondas T pontiagudas</li><li>✓ Bradicardia</li><li>✓ Paragem atrial</li><li>✓ Fibrilação ventricular</li></ul>

Se, a concentração sérica de potássio se encontrar acima dos valores normais de referência, os fluidos IV devem ser administrados durante 2 horas sem a adição de potássio, sendo depois reavaliadas novamente (Panciera, 2011). A suplementação de fluidos com potássio está contraindicada em casos de suspeita de insuficiência renal (oligúria),  $K^+$  sérico superior a 5.5mmol/L ou evidência de hipercalemia no ECG (Mathews, 2006). Alterações consistentes com hipercalemia podem ser observadas no ECG antes da instituição de terapia (Chansky & Hadad, 2008). A suplementação com potássio deve ser retida até que os níveis séricos de potássio desçam e se estabeleça um fluxo urinário adequado. A terapia com fluidos e insulina diminuirá rapidamente a concentração sérica deste ião para níveis seguros. A depuração de cetoácidos e a correção da acidose também contribuem para a diminuição da concentração sérica de potássio. De forma geral, por cada alteração de 0.1 no pH, ocorrem alterações inversamente proporcionais de 0.5mEq/L na concentração sérica de potássio (Chansky & Hadad, 2008).

Se a mensuração sérica de potássio não está disponível após o tratamento inicial e, se o débito urinário é adequado, deve-se adicionar 30 a 40 mEq a cada litro de fluidos. A concentração sérica de potássio deve ser monitorizada 4 horas após o início da suplementação e pelo menos até 8 a 12 horas depois. Antes de iniciar a terapia com insulina e, após várias horas de fluidoterapia, deve mensurar-se os níveis séricos de potássio e ajustar a dosagem para manter a normocalcemia (Panciera, 2011; Torrente & Bosch, 2012).

### **7.2.2.3. Suplementação de fósforo**

O tratamento de hipofosfatemia é indicado quando a concentração sérica de fósforo, antes do tratamento, é inferior a 1.5mg/dL ou se a concentração sérica de fósforo é inferior a 1.5mg/dL em cães e inferior a 2.5mg/dL em gatos (Panciera, 2011; Torrente & Bosch, 2012). O fosfato de potássio é o fluido de escolha porque a suplementação de potássio é necessária na maioria das vezes, mas o fosfato de sódio também pode ser usado (Panciera, 2011). A concentração sérica de potássio deve ser tida em conta quando se usa fosfato de potássio como suplemento para a correção da hipofosfatemia (Hess, 2009). A hipofosfatemia é corrigida através da administração IV de fosfato de potássio, a taxa de infusão contínua de 0.01 a 0.03mmol/kg/h em fluidos desprovidos de cálcio, durante 6 horas (Nelson, 2007; Hess, 2009; Torrente & Bosch, 2012). Como os défices de fosfato variam amplamente e não são o reflexo das concentrações séricas de fósforo, a administração de fosfato deve ser acompanhada de várias medições de fosfato sérico durante o tratamento. A suplementação excessiva de fosfato pode causar hipocalcemia, hiperfosfatemia, tétano, mineralização de tecidos moles e insuficiência renal (Panciera, 2011). A monitorização deve consistir na mensuração das concentrações séricas de potássio, fosfato e cálcio a cada 8 a 12 horas durante a administração de fosfato. Se os níveis séricos de fósforo não são conhecidos, pode adicionar-se 20mmol/L de  $KPO_4$  (e reduzir a suplementação com KCl). Uma prática inicial é a adição de 20mmol/L de  $KPO_4$  e 20mmol/L de KCl aos fluidos, administrados à taxa de manutenção (Mathews, 2006).

A presença de hiperfosfatemia, hipocalcemia clinicamente relevante e hipercalemia são indicações para a descontinuação do tratamento. O tratamento deve, também, ser descontinuado quando a concentração sérica de fósforo for normal e o animal estiver a comer (Panciera, 2011). Deve, ainda, evitar-se a suplementação com fósforo em pacientes com doença renal (Torrente & Bosch, 2012).

### **7.2.2.4. Suplementação de magnésio**

A hipomagnesiemia é cada vez mais identificada porque mais laboratórios incluem a mensuração dos níveis séricos de magnésio nos painéis de rotina, sendo uma síndrome cada vez mais observada em pacientes críticos e em CAD (Zoran, 2005; O'Brien, 2010). No entanto, em cães e gatos diabéticos ainda não foi demonstrada a associação da hipomagnesiemia a alguma disfunção (Nelson, 2009).

Alguns autores defendem que a suplementação de magnésio não está indicada a menos que se verifique letargia persistente, anorexia, fraqueza ou hipocalcemia ou hipocalcemia refratárias após 24 a 48 horas de tratamento com fluidos e insulina, na presença de hipomagnesiemia (Nelson, 2009; Panciera, 2011). Outros autores referem a suplementação com magnésio como parte da terapia de CAD (O'Brien, 2010). A hipomagnesiemia leve pode ser corrigida com fluidos cristaloides que contenham magnésio (p. ex. Plasma-Lyte ou Normosol-R). No entanto, na presença de défices graves de magnésio ( $< 1.2\text{mg/dL}$ ) deve administrar-se uma infusão contínua de sulfato de magnésio a 5% de dextrose, à taxa de 0.5 a  $1\text{mEq/kg/dia}$  (Zoran, 2005; O'Brien, 2010). Se existir hipocalcemia grave ( $< 1.8\text{mEq/L}$ ) ou se os níveis de magnésio forem inferiores a  $0.7\text{mmol/L}$ , deve administrar-se  $30\text{mg/kg}$  de magnésio durante 4 horas, 3 vezes em 24 horas ou administrar  $60$  a  $125\text{mg/kg/h}$  ( $0.6$  a  $1\text{mEq/kg/dia}$ ) numa infusão contínua. Em caso de insuficiência renal deve usar-se o valor mais baixo. Devem avaliar-se, também, as concentrações de  $\text{K}^+$  passadas 2 horas e diminuir a suplementação com potássio de acordo com as melhorias apresentadas. A suplementação de magnésio é ainda recomendada se se verificar hipofosfatemia (Mathews, 2006). A administração IV errónea de magnésio pode provocar toxicidade. Os sinais de toxicidade incluem vômito, fraqueza, tonicidade muscular flácida generalizada, apatia, bradicardia, depressão respiratória e hipotensão. A administração de magnésio deve ser feita apenas em animais em que tenha sido documentada a diminuição das concentrações de magnésio ionizado, e a monitorização dos seus níveis séricos deve ser feita diariamente (Mathews, 2006; Hess, 2009).

### **7.2.3. Terapia com insulina**

Um dos pilares da terapia de CAD é a administração de insulina. A hiperglicemia é corrigida através de terapia com insulina, que deve ser iniciada 1 a 6 horas após o início da fluidoterapia (Hess, 2009; Torrente & Bosch, 2012). A fluidoterapia IV diminuirá a concentração de glicose sanguínea e a acidose láctica, mas a administração de insulina é necessária para interromper a cetogénese, aumentar a utilização de corpos cetónicos, diminuir a gliconeogénese, fomentar a utilização de glicose e diminuir a proteólise. A cetogénese diminuirá com concentrações de insulina 50% inferiores às necessárias para a promoção da utilização de glicose pelos tecidos periféricos e, conseqüentemente, a formação de cetoácidos diminuirá rapidamente após administração de insulina. Para que a insulina seja mais eficaz, a

perfusão tecidual deve estar restabelecida, devendo a fluidoterapia ser instituída primeiro ou, pelo menos, simultaneamente. A sensibilidade da insulina é aumentada pela redução da hiperosmolalidade e da concentração de hormonas diabetogénicas. Outro efeito importante da insulina é a ação no transporte de eletrólitos e na resolução da acidose, a qual provoca a passagem de potássio para dentro das células, causando hipocalemia (Panciera, 2011).

O objetivo da terapia com insulina é a diminuição dos níveis séricos de glicose não mais que 50 a 75mg/dL/h, para evitar desequilíbrios osmóticos no cérebro, e, só deve ser iniciada após o animal estar melhor hidratado (Nelson, 2009; O'Brien, 2010). A mensuração da glicemia deve ser realizada a cada 1 a 2 horas nas primeiras 12 a 24 horas de internamento até à estabilização do animal (Torrente & Bosch, 2012). A insulina regular é usada inicialmente no tratamento de CAD, em animais que apresentam sinais de depressão, desidratação, anorexia e vômito (O'Brien, 2010, Schaer, 2010). A insulina regular apresenta várias vantagens que incluem diferentes vias de administração (IV, IM, SC), ação rápida e duração curta. Estas propriedades permitem uma titulação diária adequada de insulina de acordo com as necessidades do animal. O clínico deve lembrar-se que as concentrações de glicose diminuem mais rapidamente que as de cetonas, observando-se, assim, cetonúria persistente nas primeiras 48 a 96 horas (Schaer, 2010).

Podemos deparar-nos com dois tipos de situações, paciente levemente desidratado (<5%) ou paciente doente e gravemente desidratado e, dependendo de cada caso, escolher-se-á o protocolo e via de administração de insulina mais adequados.

#### **7.2.3.1. No paciente levemente desidratado**

Num animal levemente desidratado é aconselhado iniciar a terapia com insulina 2 a 4 horas após o início da fluidoterapia. A administração subcutânea de insulina regular deverá ser 0.5UI/kg para cães de raça grande, 1UI/kg para cães de raça pequena e 0.25UI/kg para gatos, a cada 6 a 8 horas. A dose deve ajustar-se em função da curva de glicemia obtida nessas primeiras 6 a 8 horas. Se os efeitos da insulina se prolongarem durante 8 horas, poderá considerar-se a administração de insulina de ação lenta (0.5UI/kg a cada 12 horas). No entanto, antes de se passar a esta fase, deve estar assegurada a estabilidade do animal, durante 3 a 5 dias, com a administração de insulina regular a cada 8 horas por via subcutânea (Torrente & Bosch, 2012).

### **7.2.3.2. No paciente doente e gravemente desidratado**

Os animais gravemente desidratados apresentam uma depleção do volume intravascular o que prejudica a absorção de insulina e o controle glicémico, sendo necessária, nesta situação, a administração de insulina por via intramuscular ou intravenosa. A hipovolemia deve ser parcialmente corrigida com fluidos isotônicos nas duas primeiras horas, antes da administração de insulina (Schaer, 2010).

A administração de baixas doses de insulina regular tem vantagens sobre a administração de doses altas pois apresenta menor probabilidade de causar hipocalcemia e hipoglicemia graves. Além disso, se a redução da concentração sérica de glicose for demasiado rápida, a consequente diminuição da osmolalidade pode levar ao desenvolvimento de edema cerebral. Foram descritos dois métodos de administração de insulina a doses baixas: a administração intramuscular e a infusão contínua intravenosa. A administração de insulina intramuscular a doses baixas é um método eficaz e simples, mas demorado. Este método é recomendado quando a absorção subcutânea está reduzida ou inconsistente devido a desidratação (Panciera, 2011). A administração de insulina por via IM, em veterinária, deve ser reservada para casos não complicados ou com restrições financeiras que limitem o uso de infusões contínuas (O'Brien, 2010). Em cães e gatos com CAD, a dose inicial de administração de insulina regular é de 0.2 UI/kg, seguida de 0,1U/kg, a cada 1 a 2 horas, até que a glicemia seja igual ou inferior a 250mg/dl. A administração de insulina deve ser sempre ajustada em função das medições glicémicas (Schaer, 2010; Panciera, 2011; Torrente & Bosch, 2012). Quando a glicemia apresenta níveis inferiores a 250mg/dL, o período de administração de insulina por via IM é alargado para cada 4 a 6 horas ou, se o estado de hidratação assim o permitir, a cada 6 a 8 horas por via SC, como descrito anteriormente (Panciera, 2011; Torrente & Bosch, 2012). A primeira desvantagem deste método é o esforço que exige a realização de injeções de insulina e a mensuração de glicose sérica a cada hora. Para além disso, a diminuição da concentração sérica de glicose parece ocorrer mais rápida e menos previsivelmente com este método que com o método de infusão contínua (Panciera, 2011).

A administração de insulina a doses baixas por infusão contínua endovenosa (CRI) é o método de escolha para o tratamento de pacientes hipotensos críticos e envolve a administração de insulina regular, diluída numa solução salina, através de uma bomba de infusão endovenosa. Este é considerado o método de tratamento preferido porque a resposta ao tratamento é previsível e consistente, a diminuição da concentração sérica de glicose é

gradual e é fácil de usar (Schaer, 2010; Panciera, 2011). Para o tratamento é recomendado a colocação de dois cateteres separados: um cateter periférico para administração de insulina e um central para administração de fluidos e recolha de amostras de sangue. Uma bomba ou seringa de infusão deve ser usada para garantir a infusão de insulina a uma taxa contínua. Para preparar a infusão adiciona-se, 2,2U/kg em cães e 1.1U/kg em gatos, de insulina regular a 250ml de solução salina a 0.9% (Nelson, 2009). Esta solução é colocada a uma taxa inicial de 10mL/h, o que permite uma infusão de insulina constante de 0.09U/kg/h em cães e 0.045U/kg/h em gatos (Panceira, 2011). Antes de se iniciar a administração de insulina em CRI, o paciente pode receber inicialmente um bolus de insulina intravenoso na dose de 0.1U/kg. Dado que a insulina pode aderir a superfícies de plástico e vidro, é recomendado descartar aproximadamente 50 mL da solução de insulina pelo sistema de infusão antes de se iniciar a administração ao animal (Nelson, 2009; Schaer, 2010). Durante a administração de insulina em CRI, a fluidoterapia intravenosa é mantida, num sistema separado, conforme o indicado para hidratação e manutenção. Quando a glicemia estiver próxima de 250mg/dL, a taxa de administração pode ser diminuída e, deve adicionar-se dextrose aos fluidos intravenosos de forma a conseguir soluções de dextrose a 2.5% e 5%, de acordo com a tabela 5 (Nelson, 2009; Panciera, 2011).

**Tabela 6. Ajuste da administração de insulina e dextrose usando o protocolo de infusão contínua de insulina intravenosa a baixas doses (adaptado de Panciera, 2011).**

<b>Concentração sérica de glicose (mg/dL)</b>	<b>Solução de fluidos intravenosos</b>	<b>Taxa de solução de insulina intravenosa (mL/hr)*</b>
<b>&gt;250</b>	Solução salina a 0.9%	10
<b>200-250</b>	Solução salina a 0.9%, dextrose a 2,5%	7
<b>200-150</b>	Solução salina a 0.9%, dextrose a 2,5%	5
<b>150-100</b>	Solução salina a 0.9%, dextrose a 5%	5
<b>&lt;100</b>	Solução salina a 0.9%, dextrose a 5%	Parar infusão

**\*Solução insulina intravenosa contém 2.2U/kg (cão) ou 1.1U/kg (gato) de insulina regular em 250ml de solução salina a 0.9%**

A partir de níveis glicémicos iguais ou inferiores a 250mg/dL, a infusão de insulina pode ser descontinuada, iniciando-se a administração de insulina regular por via IM a cada 4 a 6 horas ou, se a hidratação for normal, a cada 6 a 8 horas por via SC, como referido no protocolo anterior (Panceira, 2011; Torrente & Bosch, 2012). Em alternativa, a infusão de insulina pode ser continuada (a taxa inferior para evitar hipoglicemias) até que a preparação de insulina seja trocada para insulina de ação longa. É recomendada a continuação deste método até que o animal coma e se encontre estável nas determinações ácido-base e nos controlos glicémicos. A administração de insulina por via SC só pode realizar-se quando o paciente estiver estável e bem hidratado e, a administração de insulina de ação longa só pode iniciar-se quando o paciente se encontre a comer e beber adequadamente (Torrente & Bosch 2012). No entanto, este método apresenta algumas desvantagens, que incluem a necessidade frequente de um cateter endovenoso separado, monitorização de cuidados intensivos e das concentrações séricas de glicose e potássio (Schaer, 2010) e a necessidade de uma bomba de infusão (Panciera, 2011).

A administração intramuscular e subcutânea de insulina a doses altas é o método mais simples de manejo da CAD, necessitando do mínimo de monitorização e equipamento. No entanto, apresenta algumas desvantagens que incluem a diminuição rápida da concentração sérica de glicose o que predispõe a hipoglicemia, a maior incidência de hipocalemia e a diminuição substancial da osmolalidade num curto período de tempo. Por estas razões, esta técnica já não é usada em humanos e é considerada cada vez menos desejável para cães e gatos (Panciera, 2011). O paciente é considerado estável quando a hidratação normal estiver reposta, os níveis séricos de glicose forem inferiores a 250 mg/dL, as cetonas no sangue e urina forem mínimas ou ausentes e quando a alimentação for retomada. O consequente tratamento com insulina pode ser alterado para produtos de ação intermédia ou ultra-longa (Schaer, 2010), conforme se pode observar na tabela 6.

**Tabela 7 – Propriedades de preparações de insulina suína-bovina utilizadas em cães e gatos (adaptado de Hoenig, 2002).**

Tipo de Insulina	Via de Administração	Início do Efeito	Tempo de Efeito Máximo		Duração do Efeito	
			Cão	Gato	Cão	Gato
<b>Crist. Regular</b>	IV	Imediato	½-2 h		1-4 h	
<b>Semilente®</b>	IM		1-4 h		3-8 h	
	SC	10-30 min.	1-5 h		4-10h	
<b>NPH(isophane)</b>	SC	½ - 3h	2-10 h	2-8h	6-24h	4-12h
<b>Lente ®</b>	SC	Imediato	2-10 h	2-10h	8-24h	6-18h
<b>PZI</b>	SC	1-4h	4-14 h	3-12h	6-28h	6-24h
<b>Ultralente ®</b>	SC	2-8h	4-16h	4-16h	8-28h	8-24h

#### 7.2.4. Correção da acidose

A acidose associada à CAD ocorre normalmente por aumento do *anion gap*, embora a acidose hiperclorémica possa, também, estar presente (Hess, 2009; Panciera, 2011). A acidose metabólica, geralmente, reverte-se sem a suplementação com bicarbonato devido à cessação da cetogénese e conversão metabólica de cetonas em bicarbonato após o início do tratamento com insulina, melhoria da função renal e conversão do lactato da solução de lactato de Ringer em bicarbonato (Schaer, 2010).

O uso de bicarbonato de sódio no tratamento da CAD é controverso tanto em Medicina Humana como em Medicina Veterinária (Hess, 2009). As complicações associadas à administração de bicarbonato em animais com cetoacidose incluem acidose paradoxal do fluido cerebrospinal, hipocalemia, agravamento da acidose intracelular com superação da alcalose e atraso do metabolismo de cetoniões, deslocamento da curva de oxihemoglobina para a esquerda, diminuindo a libertação tecidual de oxigénio, sobrecarga de fluidos, acidose láctica, cetose persistente e edema cerebral (O'Brien, 2010; Schaer, 2010; Panciera, 2011).

Em animais, o uso de bicarbonato só deve ser considerado se, os níveis de  $\text{HCO}_3^-$  ou  $\text{CO}_2$  total permanecerem inferiores 10mmol/L e se o pH for inferior a 7.1, após restituição da volemia e hidratação e, se o animal não apresentar melhorias (Mathews, 2006). O tratamento, também, está indicado na presença de acidose metabólica hiperclorémica, uma vez que esta apresenta menor quantidade de cetoniões e, conseqüentemente de bicarbonato (Panciera, 2011). A administração de bicarbonato deve ser feita através de fluidos que não contenham cálcio (Torrente & Bosch, 2012). O défice de bicarbonato pode ser calculado pela seguinte fórmula:

$$\text{Bicarbonato (mEq)} = 0.4 \times \text{Peso (kg)} \times (12 - [\text{HCO}_3^-] \text{ paciente}) \times 0,5$$

O fator 0,4 corrige a distribuição do bicarbonato no espaço extracelular (40% do peso); o fator 0,5 providencia metade da dose requerida a ser administrada por via endovenosa (Nelson, 2007). Na terapia com bicarbonato está recomendado a administração de doses conservativas, de ¼ a ½ da dose calculada entre 2 a 4 horas, seguida da avaliação dos gases sanguíneos (Panciera, 2011). O tratamento com bicarbonato deve ser descontinuado quando o pH sanguíneo for igual ou superior a 7.2 ou quando a concentração de CO<sub>2</sub> for superior a 12mEq/L (Schaer, 2010). Se a análise de gases sanguíneos não estiver disponível, a terapia com bicarbonato não deve ser realizada a menos que o animal esteja significativamente deprimido ou se não responder à terapia com fluidos e insulina (Mathews, 2006; Panciera, 2011).

A presença de alterações ácido-base mistas também pode ocorrer, nomeadamente a cetoalcalose, por vômito excessivo de secreções gástricas. A combinação de acidose metabólica e alcalose respiratória pode ocorrer quando, em presença de hipocalcemia grave, a função da musculatura respiratória estiver prejudicada (Schaer, 2010).

#### **7.2.5. Outras considerações terapêuticas**

Os animais com vômito profuso podem necessitar de fármacos anti-eméticos e protetores gástricos e se, a ingestão voluntária de alimentos for insuficiente por um período prolongado, devem ser considerados métodos de suporte nutricional alternativos (Skelly, 2007). Como forma de acelerar a recuperação, pode optar-se pela alimentação por sonda nasogástrica, esofágica ou gástrica em pacientes que não apresentem mais episódios eméticos e se a glicemia se mantiver próximo de 200mg/dL. O suporte nutricional enteral, via sonda esofágica, é uma boa opção devido à fácil implantação e manuseio, permitindo a passagem de alimento apropriado para diabéticos, sem impedir o animal de ingerir alimentos e água por conta própria (Brunetto *et al.*, 2009). A cateterização urinária deve ser evitada, especialmente em fêmeas, devido à sua suscetibilidade a infecções do trato urinário (Mathews, 2006).

O uso de antibióticos está recomendado apenas na presença de sinais de infecção como febre, leucocitose ou cultivos positivos (Torrente & Bosch, 2012). A ampicilina, 20mg/kg IV a cada 6 a 8 horas, apresenta um amplo espectro de ação e, é considerada uma boa escolha em animais não sujeitos a prévia antibioterapia (Mathews, 2006; Skelly, 2007). A antibioterapia intravenosa pode ser iniciada após cultura de urina ou de outra amostra, uma vez que existe uma forte associação entre a presença de infecção bacteriana e a precipitação de CAD (Skelly,

2007). Os gatos e cães pequenos podem precisar da administração de produtos sanguíneos, uma vez que as repetidas recolhas de sangue podem provocar anemia iatrogênica (Connally, 2002).

## 8. Monitorização da resposta ao tratamento

O maior desafio no manejo de CAD é o ajuste da terapia em função da evolução clínica (Torrente & Bosch, 2012). A fluidoterapia é um dos pilares do tratamento do animal diabético, no entanto, a sobre-hidratação é uma preocupação especialmente em animais com doença cardíaca ou renal (Greco, 2004). Existe uma variedade de parâmetros subjetivos que devem ser monitorizados ao longo do dia e que ajudam a avaliar a eficácia da fluidoterapia. Estes incluem a avaliação do estado mental, frequência cardíaca, humidade das membranas mucosas, tempo de repleção capilar, pulso, prega de pele e auscultação cardíaca e pulmonar. Uma quantificação mais objetiva do estado de hidratação inclui medições diretas e indiretas da pressão sanguínea, bem como a medição da pressão venosa central (PVC), débito urinário, densidade urinária, peso corporal, osmolalidade sérica, hematócrito e sólidos totais (Connally, 2002). A avaliação da hidratação e do plano de fluidoterapia deve fazer-se a cada 6 horas nas primeiras 24 a 36 horas (Torrente & Bosch, 2012). Após as primeiras 24 horas pode ser necessário alterar o tipo de fluido dependendo da concentração plasmática de sódio (Skelly, 2007), de acordo com a tabela 7.

<b>Tabela 8. Fluidoterapia na resolução da crise de CAD (adaptado de Mathews 2006).</b>	
<b>Na<sup>+</sup> sérico (mmol/L)</b>	<b>Fluido</b>
<b>&lt;140</b>	Salino normal
<b>140-155</b>	Plasma-Lyte <sup>®</sup> 148 ou A, Lactato de Ringer
<b>&gt;155</b>	Salino a 0.45%, salino 0.3% /3.3% dextrose*, Plasma-Lyte <sup>®</sup> 56, * ou Normasol M* OU 1:1 de 5% dextrose: Plasma-Lyte <sup>®</sup> 148 OU : Plasma-Lyte <sup>®</sup> A OU : Normasol R OU :Lactato de Ringer
<b>*Assumindo que a glicose sanguínea está controlada</b>	

Os sinais vitais e o estado mental devem ser monitorizados a cada hora (Pihoker *et al.*, 2011). O peso corporal, hematócrito, temperatura e pressão sanguínea devem ser avaliados diariamente (Nelson, 2007). A PVC pode ser medida intermitentemente com um cateter venoso central, enquanto a pressão sanguínea sistêmica pode ser obtida com o método oscilométrico ou com o doppler (Greco, 2004).

A glicemia deve ser monitorizada a cada 1 a 2 horas no início da terapia, especialmente quando se administra insulina em infusão contínua ou IM a cada hora, já que a hipoglicemia é uma complicação frequente, mas evitável (Greco, 2004). Logo que a glicemia diminua, a terapia com insulina deve ser ajustada e a infusão de dextrose deve ser iniciada quando os níveis de glicose atingirem os 250mg/dL (Nelson, 2007). Nas primeiras 24 a 48 horas de terapia, a concentração sanguínea de glicose não deve diminuir abaixo de 200mg/dL porque, níveis glicêmicos baixos podem predispor ao desenvolvimento de edema cerebral. Após o 1º ou 2º dias, se o animal responder à terapia ou se a administração de insulina ocorrer a cada 4 a 6 horas, a determinação da glicemia pode ser reduzida para cada 3 horas uma vez hidratado e, a cada 4 a 6 horas uma vez estável (Connally, 2002; Torrente & Bosch, 2012). O elevado risco de infecções nosocomiais em animais com CAD imunocomprometidos, deve incitar o uso de luvas de látex aquando da recolha de amostras de sangue e do manuseamento de cateteres (Connally, 2002).

A determinação das concentrações séricas de eletrólitos e a análise de gases sanguíneos devem ser efetuadas 4 a 6 vezes ao dia durante as primeiras 24 a 48 horas quando o estado do animal é mais crítico e, um mínimo a cada 12 a 24 horas uma vez estabilizado (Connally, 2002; Torrente & Bosch, 2012). A frequência pode ser reduzida à medida que o animal responde à terapia. A composição eletrolítica dos fluidos pode necessitar de vários ajustes ao longo do dia de acordo com os resultados das análises eletrolíticas efetuadas (Connally, 2002). Os níveis de fósforo devem ser determinados a cada 6 horas e se, se detetarem anomalias, corrigir em função dos níveis séricos (Torrente & Bosch, 2012). Num animal com hipofosfatemia é importante avaliar o hematócrito e o plasma para a presença de anemia hemolítica (Greco, 2004).

A avaliação do estado ácido-base deve fazer-se a cada 8 horas nas primeiras 24 horas, a cada 12 horas nas seguintes 48 horas e, nos restantes dias, pelo menos uma vez por dia (Torrente & Bosch, 2012). A ausência de melhorias do estado ácido-base durante o tratamento deve incitar a avaliação da adequação da infusão de insulina, balanço hídrico,

presença de acidose metabólica não *anion gap* e a procura de outras causas como insuficiência renal, sepsis ou apendicite (Pihoker *et al.*, 2011).

Todos os fluidos que entrem ou saiam devem ser contabilizados com precisão (Pihoker *et al.*, 2011). A monitorização da produção urinária pode ser feita por recolha de urina através de passeios ou por palpação da bexiga a cada 4 a 8 horas (Mathews, 2006). Se o débito urinário é duvidoso, pode colocar-se um cateter urinário acoplado a um sistema de recolha fechado e o mínimo de 1.0-2.0 ml/kg/hora deve ser produzido (Connally, 2002; Greco, 2004). A análise urinária deve realizar-se cada vez que o animal urine, assim como a medição da densidade urinária e da concentração de corpos cetónicos nas primeiras 72 horas (Torrente & Bosch, 2012). O grau de glicosúria e a cetonúria pode ser monitorizado através da utilização de uma tira reativa de urina, uma vez por dia (Greco, 2004). O aumento de cetonas na tira reativa pode indicar um tratamento bem-sucedido porque a tira reativa deteta acetoacetato, que é o metabolito mais prevalente do ácido  $\beta$ -hidroxibutirato (Connally, 2002). Antes de se iniciar o tratamento, é recomendada a recolha de uma amostra de urina por cistocentese e consequente envio para análise (Torrente & Bosch, 2012).

A monitorização cardíaca é muito importante se o paciente diabético apresentar doença cardíaca ou se, se suspeitar com base na exploração física. No entanto, a monitorização cardíaca pode ser útil e importante em animais com CAD com a funcionalidade cardíaca normal, devido ao grau de desidratação e desequilíbrios eletrolíticos associados a esta doença. A monitorização com ECG contínuo ou intermitente e as determinações da pressão sanguínea podem ser úteis no planeamento e alteração da terapia, conforme o necessário (Connally, 2002). A monitorização da derivação II do ECG pode ser vantajosa, ainda, para alertar o médico veterinário de que podem estar a desenvolver-se alterações eletrolíticas graves (Greco, 2004).

Segundo Mathews (2006), a administração de antibióticos está indicada até que a infeção seja eliminada e, é aconselhado que o cateter jugular permaneça para monitorização da glicose e eletrólitos séricos. A introdução de insulina de ação intermédia/longa só deve ser efetuada quando o animal se apresentar clinicamente estável, hidratado sem fluidoterapia, a comer e na ausência de anomalias eletrolíticas. Após a estabilização, hidratação e a resolução das alterações eletrolíticas e ácido-base, é importante a monitorização e controle do estado diabético do animal, de forma a evitar novos desequilíbrios hídricos, eletrolíticos e ácido-base.

## 9. Complicações

A CAD é um distúrbio complexo que está associado a taxas de mortalidade elevadas em caso de manejo inadequado (Nelson, 2009). As complicações normalmente resultam de tratamento excessivamente agressivo, monitorização inadequada do estado do paciente, reposição hídrica inadequada e incapacidade de reavaliação dos parâmetros bioquímicos atempadamente (Nelson, 2007; Nelson, 2009). As complicações consequentes ao tratamento da CAD são frequente e incluem hipoglicemia, hipocalemia grave, sinais de sistema nervoso central secundários a edema cerebral, hipernatremia e hiperclóremia graves, anemia hemolítica causada por hipofosfatemia, alcalose metabólica e acidose paradoxal do fluido cefalorraquidiano (Nelson, 2009; Schaer, 2010).

A hipoglicemia pode dever-se a excesso de zelo nas administrações de insulina, sendo facilmente corrigida pelo descontinuar da administração de insulina (O'Brien, 2010). A hipoglicemia pode dever-se, ainda, a falhas de precisão na mensuração dos níveis séricos de glicose ou a falhas na administração de dextrose quando a glicemia é inferior a 250mg/dL (Schaer, 2008). Se se verificar a presença de cetonas, a administração de insulina deve ser reinstituída para cessar a cetogénese e a pode ser, também, necessária a suplementação dos fluidos IV com dextrose. A hipocalemia pode dever-se a falhas na determinação e monitorização dos níveis séricos de potássio, a dose excessiva de insulina, suplementação inadequada de potássio ou administração excessiva de bicarbonato (O'Brien, 2010).

O desenvolvimento de edema cerebral é uma complicação vista em crianças com CAD mas rara em medicina veterinária (O'Brien, 2010). A etiologia do edema cerebral é desconhecida, mas foram propostos alguns fatores que contribuem para o seu desenvolvimento, nomeadamente a hiperglicemia, administração excessiva de fluidos IV e hiponatremia persistente apesar da resolução da hiperglicemia. A hipocapnia, pH baixo, hipercalemia, aumento do rácio ureia/creatinina e o uso de bicarbonato de sódio têm sido associados a fatores de risco. Deste modo, a etiologia do edema cerebral relacionado com CAD é multifatorial e resulta da interação de processos fisiopatológicos complexos envolvendo o cérebro (Cesur & Sayin, 2013). Foram elaboradas várias teorias, mas as duas mais aceites pela comunidade científica incluem a teoria citotóxica, que defende a criação de gradientes osmóticos por excesso de zelo das terapias com fluidos e insulina e, a teoria vasogénica, que propõe que a interrupção da permeabilidade vascular da barreira hematoencefálica é o principal mecanismo do edema cerebral na CAD (O'Brien, 2010). O

desencadear destes mecanismos não é o mesmo em todos os indivíduos afetados e alguns sugerem que o edema cerebral pode estar presente antes do tratamento ser iniciado (O'Brien, 2010; Cesur & Sayin, 2013). O tratamento do edema cerebral inclui a diminuição da taxa de administração de fluidos, a elevação da cabeça do paciente e a administração de manitol IV (Cesur & Sayin, 2013). No entanto, existem poucas evidências de que o manitol melhor o prognóstico (Natrass, 2010). Um estudo feito em ratos com CAD por Glaser e colaboradores (2012), concluiu que, um episódio apenas de CAD em ratos pode levar a uma diminuição mensurável da função neurocognitiva.

A recolha repetida de amostras de sangue pode levar a anemia e à necessidade de transfusões sanguíneas. Os gatos, em estado crítico, são propensos à formação de corpos de Heinz e, conseqüente anemia, devido à presença de grupos sulfidril reativos no tetrâmero de hemoglobina. A anemia hemolítica aguda pode também ocorrer se as concentrações de fósforo extracelular descenderem vertiginosamente com a terapia com insulina (O'Brien, 2010).

A alcalose metabólica pode ser causada por excesso de bicarbonato, vômito contínuo ou hipocalcemia e a acidose paradoxal do líquido cefalorraquidiano pode dever-se à administração rápida e excessiva de bicarbonato (Schaer, 2008).

Para minimizar o risco de complicações terapêuticas e aumentar a probabilidade da resposta ao tratamento ser bem-sucedida, a correção das anomalias deve ser feita lentamente num período de 24 a 48 horas (Nelson, 2007; Nelson, 2009).

## **10. Prognóstico**

A cetoacidose diabética continua a ser uma doença metabólica grave com prognóstico reservado (Kerl, 2001). O prognóstico de um tratamento bem-sucedido de CAD depende, em parte, da severidade dos distúrbios metabólicos aquando do seu diagnóstico, de doenças subjacentes que a precipitem e de complicações que se desenvolvam durante o tratamento. A avaliação e monitorização constantes são imperativas para um prognóstico favorável (Nelson, 2007). Aproximadamente 70% dos animais hospitalizados por CAD sobrevivem. O tempo médio de hospitalização varia em torno de 7 a 10 dias e, pelo menos 7% dos cães e 40% dos gatos sofre recidivas (Torrente & Bosch, 2012).

Apesar de todas as precauções e da terapia diligente, um desfecho fatal é, por vezes, inevitável. Aproximadamente, 30% dos cães e gatos com CAD grave, morrem ou são eutanasiados durante a hospitalização inicial. A morte pode ocorrer pela presença de uma doença subjacente severa (p. ex. insuficiência renal oligúrica, pancreatite necrosante), acidose

metabólica severa (pH arterial inferior a 7,0) ou de complicações que se desenvolvam durante o tratamento (p. ex. edema cerebral, hipocalemia) (Nelson, 2009). Alguns clientes podem optar inicialmente pela eutanásia devido à gravidade da CAD e aos cuidados prolongados que a DM requer (Kerl, 2001).

Com o compromisso apropriado do cliente, a monitorização e o entendimento das variáveis que estão sob o controle veterinário, a DM pode ser bem controlada, evitando o aparecimento de CAD (Rucinsky *et al.*, 2010).

## 11. Objetivos

A elaboração deste trabalho teve por base os seguintes objetivos:

- Realizar o estudo retrospectivo dos animais diagnosticados com cetoacidose diabética, no Hospital Veterinário Central, na Charneca da Caparica, e no Hospital Clínic Veterinari da Universitat Autònoma de Barcelona (HCV-UAB), no período compreendido entre 2006 e 2013;
- Determinar a frequência das seguintes variáveis nos casos recolhidos: raça; sexo; estado reprodutivo; idade ao diagnóstico; diagnóstico prévio de diabetes; tipo de consulta; principais motivos da consulta como polidipsia/poliúria, vômito, anorexia e apatia; presença de sinais clínicos como polidipsia/poliúria, vômito, anorexia, apatia, debilidade, perda de peso, condição corporal, desidratação e taquipneia; realização de internamento; número de dias de internamento; alterações nos parâmetros hematológicos, nomeadamente Anemia, Leucócitos, Neutrófilos, Linfócitos, Monócitos e Trombócitos; alterações nos parâmetros bioquímicos, nomeadamente Glicose, Triglicéridos, Colesterol, Creatinina, Ureia, Alanina Aminotransferase (ALT), Aspartato Aminotransferase (AST) e Fosfatase alcalina (FA); alterações nos parâmetros eletrolíticos, nomeadamente, Potássio, Cloro, Sódio, Cálcio e Fósforo; alterações na tira urinária como Glicosúria, Cetonúria, Proteinúria, Hematúria e Bilirrubinúria; alterações nos parâmetros gasométricos, nomeadamente pH,  $P_{CO_2}$ ,  $HCO_3^-$ , BE e AG; realização de fluidoterapia; realização de terapia com insulina; tipo de insulina utilizada no tratamento; correção da acidose com  $HCO_3^-$  e estado do animal após a crise cetoacidótica;
- Realizar uma análise descritiva das variáveis clínicas consideradas;
- Comparar e discutir os resultados obtidos dos casos clínicos das duas espécies com a bibliografia consultada.

## 12. Materiais e métodos

Os casos clínicos apresentados neste trabalho forem gentilmente cedidos pelos clínicos do Hospital Veterinário Central (HVC), na Charneca da Caparica (1 caso) e, do Hospital Clínic Veterinari da Universitat Autònoma de Barcelona (HCV-UAB) (14 casos).

Os animais, quando presentes ao respetivo Hospital Veterinário, apresentavam história e sinais clínicos e, alterações laboratoriais compatíveis com cetoacidose diabética. Com base nos dados clínicos destes animais, foi realizado um estudo retrospectivo que inclui diferentes variáveis.

Em todos os casos recolheram-se informações referentes à identificação e história progressa dos animais, incluindo a espécie, a raça, o sexo, o estado reprodutivo, a idade ao diagnóstico e o diagnóstico prévio da diabetes, respetivamente. As espécies estudadas neste trabalho foram a espécie canina e a espécie felina. Em todos os pacientes, foi identificado o sexo, em fêmea e macho, o estado reprodutivo como inteiro ou castrado, a idade ao diagnóstico em anos e sob a forma de média  $\pm$  desvio padrão e se existia diagnóstico prévio da diabetes. Relativamente à consulta de apresentação do animal, definiu-se o tipo de consulta como urgente e não urgente e os principais motivos de consulta (vómito, apatia, polidipsia/poliúria e anorexia) quanto à sua presença ou ausência. Igualmente ao anterior, os sinais clínicos foram classificados quanto à sua presença ou ausência.

A realização de internamento e os meios de diagnóstico efetuados para cada um dos casos clínicos foram classificados em afirmativo e negativo. Os animais em estudo foram, ainda, avaliados ao nível do hemograma, bioquímica, ionograma, análise de urina tipo II e pela análise dos gases sanguíneos.

No que diz respeito ao tratamento, a realização de fluidoterapia, a terapia com insulina e a correção da acidose com bicarbonato foram definidas em afirmativo e negativo. O tipo de insulina foi classificado em insulina de ação rápida e insulina de ação intermédia.

A recuperação da crise cetoacidótica foi obtida após o paciente ter recebido alta hospitalar e foi classificada em vivo, morto (por consequência direta ou indireta de cetoacidose diabética) e eutanasiado.

### **12.1.Critérios de inclusão**

A inclusão dos casos clínicos em estudo teve como critério inicial o diagnóstico de cetoacidose diabética. A inclusão exigiu ainda informação disponível na ficha clínica, relativamente à maioria das variáveis em estudo.

### **12.2.Critérios de exclusão**

Os animais excluídos incluíram os animais com suspeita de CAD mas sem confirmação diagnóstica e aqueles em que a ficha clínica apresentava informação escassa, não permitindo, por isso, a avaliação de variáveis essenciais na caracterização desta doença.

### **12.3.Análise estatística**

A análise estatística dos dados deste estudo retrospectivo foi realizada com a utilização de programas informáticos como o SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 21.

O estudo da relação entre as variáveis categóricas foi conseguido pelo uso do teste de Qui-quadrado e pelo teste binominal. As variáveis quantitativas (idade ao diagnóstico e número de dias de internamento) foram descritivas estatisticamente com o valor máximo, valor mínimo, cálculo da média e do desvio padrão.

Os resultados obtidos das variáveis categóricas foram apresentados sob a forma de frequências absolutas e relativas, enquanto as variáveis quantitativas foram expressas sob a forma do valor máximo, valor mínimo e média  $\pm$  desvio padrão. Os resultados obtidos consideraram-se estatisticamente significativos para valores de  $p$  inferiores a 0,05.

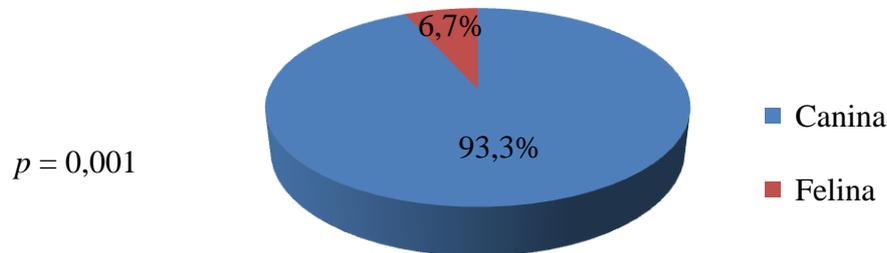
As tabelas e gráficos ilustrativos foram realizados com a utilização dos programas informáticos, *Microsoft Office Word* e *Microsoft Office Excel*, versão 2007.

## 13. Resultados

Neste estudo foram incluídos 15 animais, 14 da espécie canina e 1 da espécie felina, que passaremos a analisar.

Na amostra em estudo, verificou-se que a maioria dos animais pertencia à espécie canina (n=14; 93,3%) quando comparado à espécie felina (n=1; 6,7%), Gráfico 1. A diferença entre as frequências relativas das espécies é estatisticamente significativa ( $p = 0,001$ )

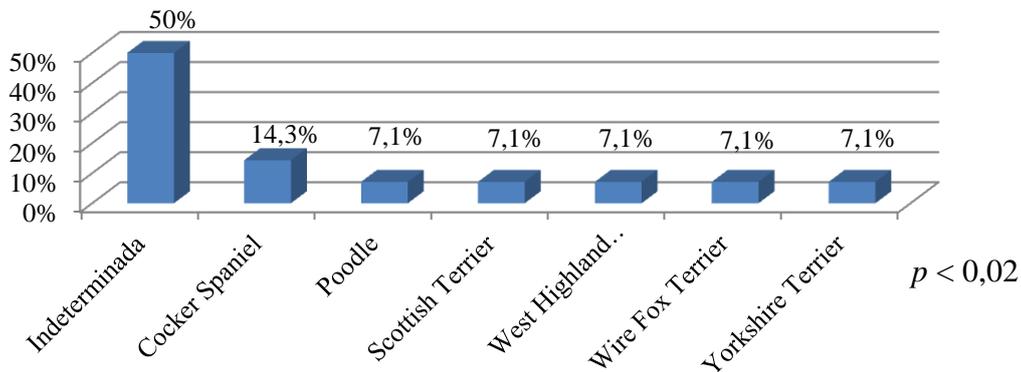
**Gráfico 1** - Distribuição da amostra segundo as espécies



### 13.1. Análise da amostra da espécie canina

Nesta amostra, observou-se que metade dos animais era de raça indeterminada (n=7; 50%), seguida do *Cocker Spaniel* (n=2; 14,3%). As restantes raças estiveram presentes em igual proporção (n=1; 7,1%) e incluíram a raça *Poodle*, *Scottish Terrier*, *West Highland White Terrier*, *Wire Fox Terrier* e *Yorkshire Terrier*, conforme se observa no Gráfico 2. A diferença entre as frequências relativas é estatisticamente significativa ( $p < 0,02$ ).

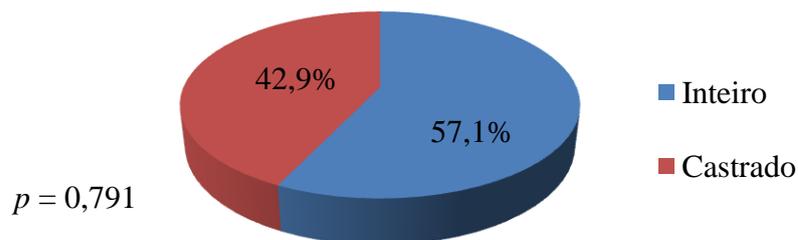
**Gráfico 2** - Distribuição da amostra da espécie canina segundo a raça



Quanto ao sexo, observou-se que a amostra é unanimemente constituída por fêmeas (n=14;100%).

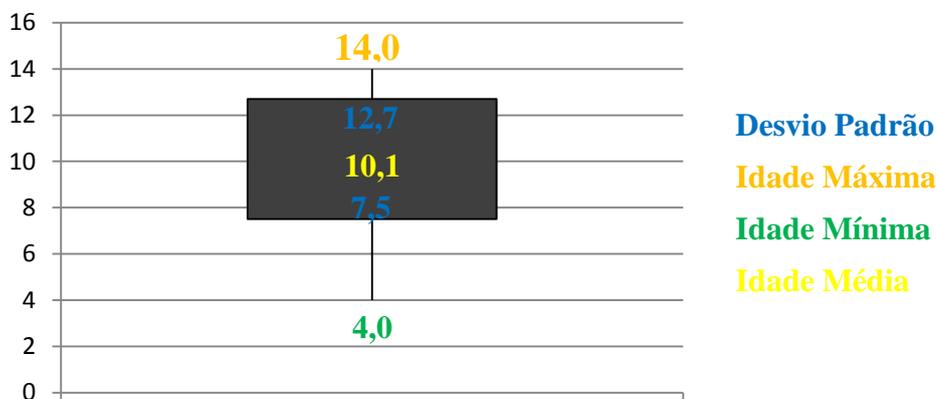
Na amostra em estudo, em relação ao estado reprodutivo, observamos que os animais inteiros (n=8; 57,1%) e os animais castrados (n=6; 42,9%), na altura do diagnóstico, apresentam proporções bastante próximas, de acordo com o Gráfico 3. Desta forma, a diferença entre as frequências relativas não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,791$ ).

**Gráfico 3** - Distribuição da amostra da espécie canina segundo o estado reprodutivo



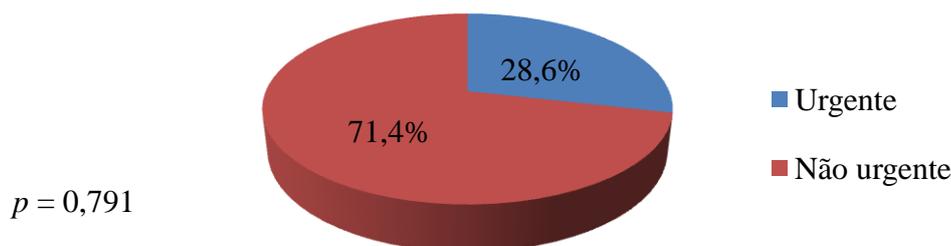
A média das idades aquando do diagnóstico foi de 10,1 anos  $\pm$  2,6 anos, conforme se pode observar no Gráfico 4. A idade mínima foi de 4 anos e a máxima de 14 anos.

**Gráfico 4** – Análise estatística da idade ao diagnóstico, em anos, apresentada pela amostra da espécie canina



No que diz respeito à consulta de apresentação, verificámos que apenas 4 animais se apresentaram a consulta de urgência (28,6%), enquanto a maioria dos animais se apresentou a consulta de atendimento normal (n=10; 71,4%), como podemos ver no Gráfico 5. A diferença entre as frequências relativas não é estatisticamente significativa ( $p = 0,791$ ).

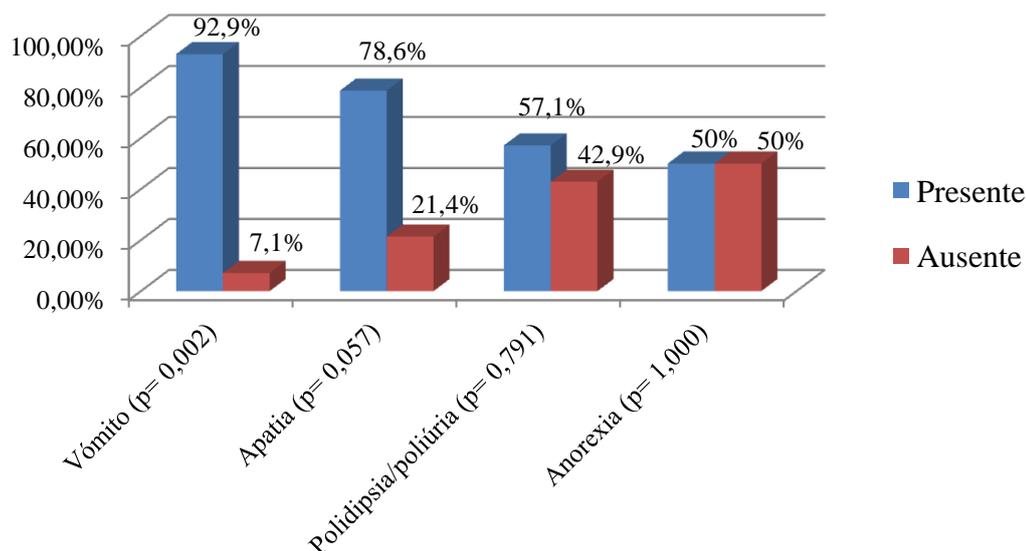
**Gráfico 5** - Distribuição da amostra da espécie canina segundo a consulta de apresentação



Quanto aos principais motivos da consulta apresentados pela amostra em estudo (Gráfico 6) verificou-se que o vômito foi o motivo de consulta mais referido (n=13; 92,9%), sendo esta distribuição estatisticamente significativa ( $p = 0,002$ ). O segundo motivo mais mencionado foi a apatia (n=11; 78,6%), não existindo diferenças estatisticamente significativas entre a presença e a ausência deste sinal clínico ( $p = 0,057$ ). A polidipsia/poliúria foi referida em 8 animais (57,1%) e a anorexia em 7 (50%), ( $p = 0,791$ ) e

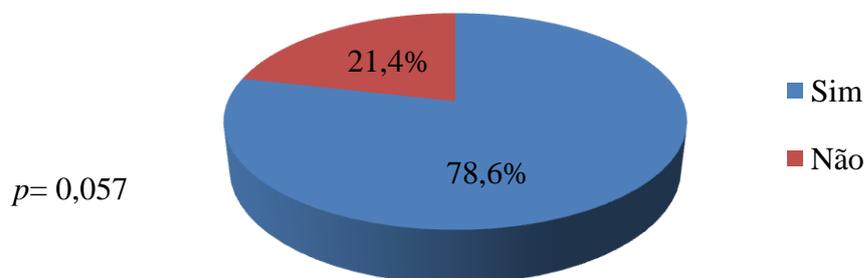
( $p = 1,000$ ), respetivamente, sendo que em ambos os casos a ocorrência de determinada sintomatologia versus a sua ausência, não revelam significância estatística.

**Gráfico 6** - Distribuição da amostra da espécie canina segundo os principais motivos de consulta



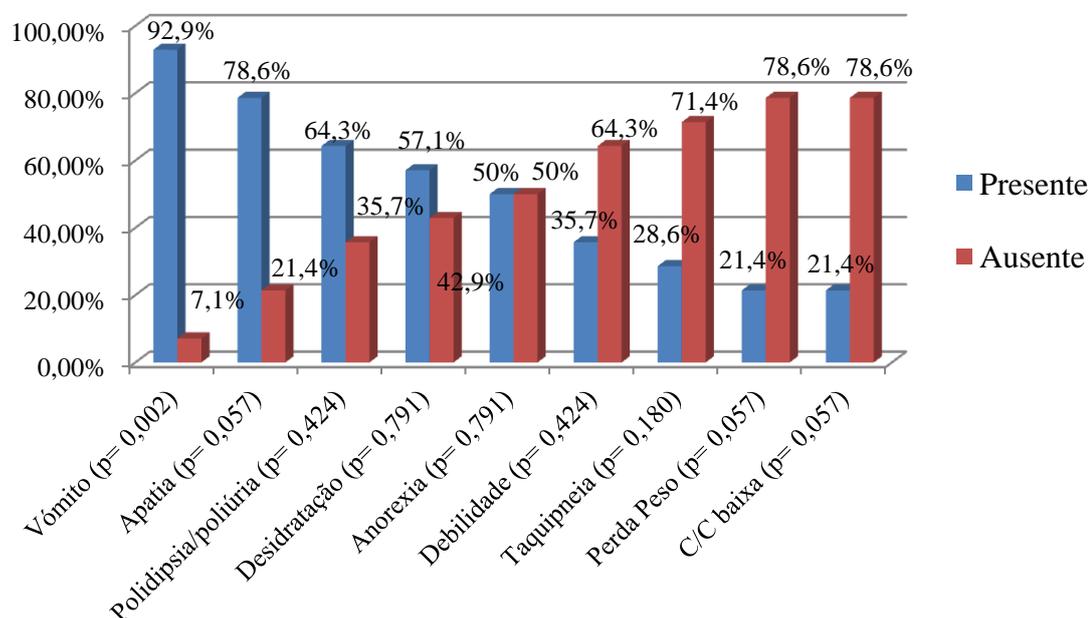
A amostra em estudo, revelou que a maioria dos animais tinha sido previamente diagnosticado com diabetes ( $n=11$ ; 78,6%), enquanto apenas 3 não padeciam dessa enfermidade (21,4%), conforme se verifica no Gráfico 7. Apesar do número inferior de animais previamente diagnosticados, a diferença entre as frequências de apresentação não se revela significativa ( $p= 0,057$ ).

**Gráfico 7-** Distribuição da amostra da espécie canina segundo diagnóstico prévio de diabetes



Os sinais clínicos apresentados pela amostra em estudo são expressos no Gráfico 8. O vômito foi o sinal clínico mais apresentado nesta população (n=13; 92,9%), revelando ser estatisticamente significativo ( $p= 0,002$ ). O segundo mais predominante foi a apatia (n=11; 78,6%), não sendo, todavia, estatisticamente significativo ( $p= 0,057$ ). Dos 14 animais, 9 apresentaram Pu/Pd (64,3%), não sendo estatisticamente significativa ( $p= 0,424$ ). O seguinte sinal clínico mais encontrado foi a desidratação (n=8; 57,1%), seguido da anorexia (n=7; 50%) não sendo, ambos, estatisticamente significativos ( $p= 0,791$ ) e ( $p= 1,000$ ), respetivamente. A debilidade foi encontrada em 5 dos 14 animais (35,7%), não apresentando diferenças estatisticamente significativas ( $p= 0,424$ ). A taquipneia foi referida em 4 animais (28,6%), não existindo diferenças estatisticamente significativas ( $p= 0,180$ ). A perda de peso e condição corporal baixa foram encontradas em 3 dos 14 animais (21,4%), não apresentando, no entanto, diferenças estatisticamente significativas ( $p= 0,057$ ).

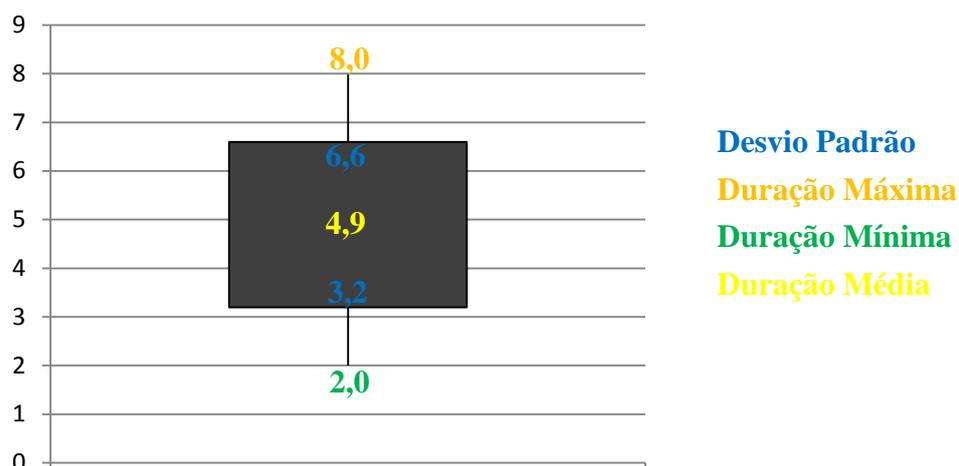
**Gráfico 8** - Distribuição dos sinais clínicos apresentados pela amostra da espécie canina



No que respeita à realização de internamento, verificámos que, com a exceção de 1 animal (7,1%), a maioria dos animais foi internada (n=13; 92,9%). A diferença entre as frequências relativas é estatisticamente significativa ( $p = 0,002$ ).

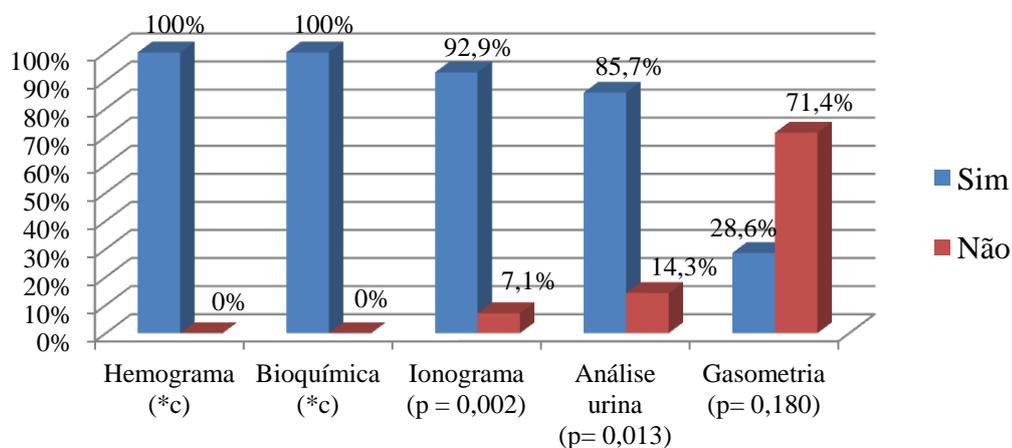
De acordo com o Gráfico 9, a duração média de internamento foi de 4,9 dias  $\pm$  1,7 dias. A duração máxima foi de 8 dias e a mínima de 2 dias.

**Gráfico 9** - Análise estatística da duração de internamento, em dias, apresentada pela amostra da espécie canina



Relativamente aos meios de diagnóstico realizados, verificámos que o hemograma e a avaliação dos parâmetros bioquímicos foram realizados em todos os animais da amostra (n=14). A realização do ionograma foi realizada em 13 dos 14 animais (92,9%), apresentando, assim, diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0,002$ ). A análise de urina efetuou-se na maioria dos animais da amostra em estudo (n=12; 85,7%), revelando ser estatisticamente significativa ( $p= 0,013$ ). A avaliação dos gases sanguíneos, gasometria, foi realizada em apenas 4 dos 14 animais (28,6%), não apresentando diferenças estatisticamente significativas ( $p= 0,180$ ). Estes resultados são expressos no Gráfico 10.

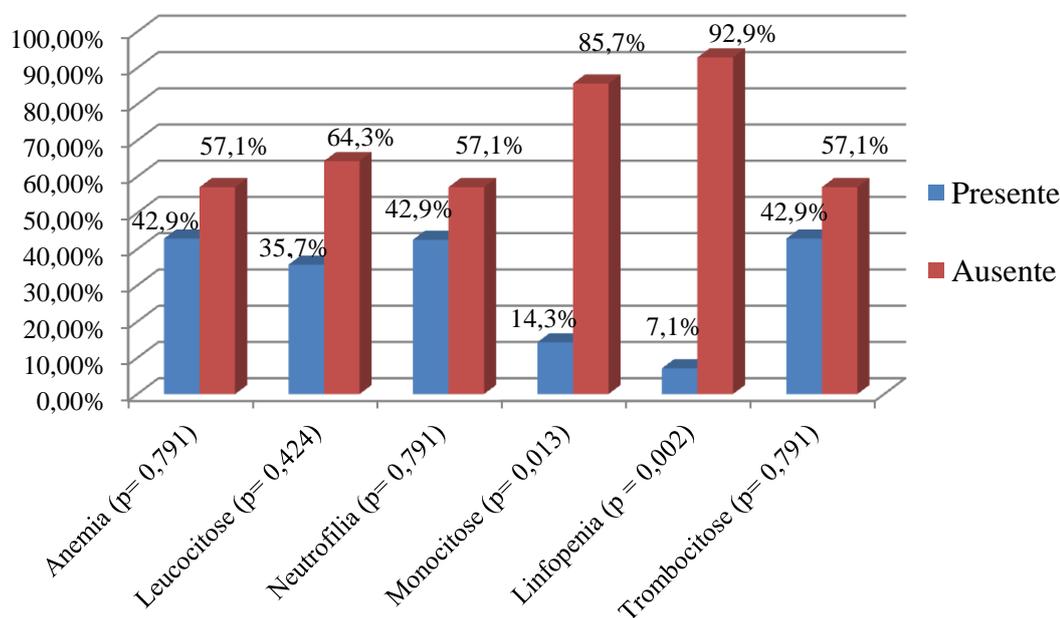
**Gráfico 10** - Distribuição dos meios de diagnóstico realizados pela amostra da espécie canina



(\*c) – a variável é constante. O teste de Qui2 não pode ser efetuado

O Gráfico 11 mostra as alterações dos parâmetros hematológicos. A presença de anemia foi observada em 6 animais (42,9%), não sendo estatisticamente significativa ( $p=0,791$ ). Em relação à linha branca, verificamos que 5 animais apresentavam leucocitose (35,7%) e 6 apresentavam neutrofilia (42,6%), não sendo, ambas, estatisticamente significativa ( $p=0,424$ ) e ( $p=0,791$ ), respectivamente. A monocitose verificou-se em 2 animais (14,3%), sendo estatisticamente significativa ( $p=0,013$ ). Apenas um animal apresentou linfopenia (7,1%). Da análise do gráfico 11 podemos concluir que a frequência relativa da ocorrência de linfopenia é estatisticamente significativa ( $p=0,002$ ). A trombocitose foi encontrada em 6 animais (42,9%), não sendo estatisticamente significativa ( $p=0,791$ ).

**Gráfico 11** - Apresentação das alterações hematológicas presentes na amostra da espécie canina

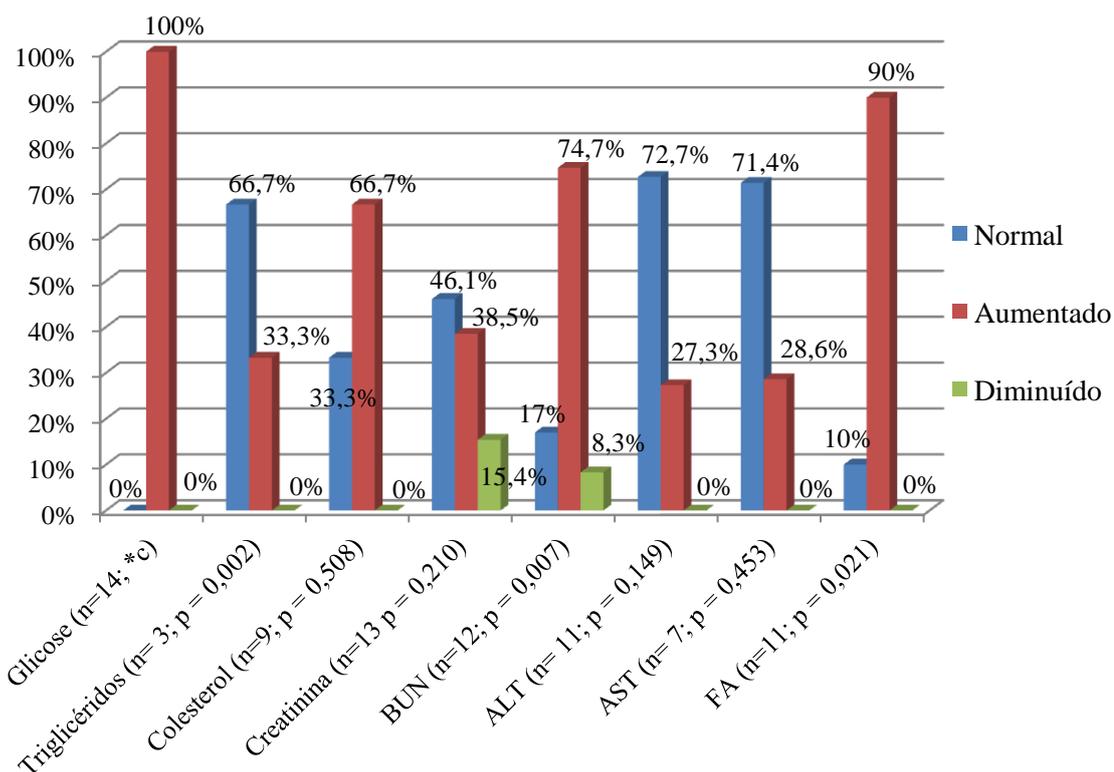


As alterações dos parâmetros bioquímicos são apresentadas no Gráfico 12. Verificou-se que todos os animais (n=14) apresentavam hiperglicemia. O aumento dos níveis da fosfatase alcalina é a segunda alteração mais prevalente (n=10; 90%), sendo a diferença entre as frequências relativas estatisticamente significativa ( $p = 0,021$ ). No entanto, 1 animal apresenta os níveis da FA dentro dos valores de referência e, em 3 animais da amostra da espécie canina não são conhecidos os níveis desta enzima. O aumento dos níveis de BUN (n=9; 74,7%) foi a seguinte alteração mais encontrada, apenas 1 animal apresentou valores diminuídos e em 2 animais da amostra da espécie canina não são conhecidos os níveis deste parâmetro. Esta distribuição revela diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0,007$ ). A hipercolesterolemia verificou-se em 6 dos 9 animais (66,7%) e, o aumento dos níveis de creatinina em observou-se em 5 dos 12 animais (38,5%), avaliados para este parâmetro, não sendo, ambos, estatisticamente significativo ( $p = 0,508$ ) e ( $p = 0,210$ ), respectivamente. Os níveis de colesterol encontravam-se dentro dos valores de referência em 3 animais e, em 5 animais não são conhecidos os níveis deste parâmetro. A diminuição dos níveis de creatinina observou-se em 2 animais, em 1 animal não são conhecidos os níveis deste parâmetro e em 6 animais esta variável apresenta os níveis dentro dos valores de referência. A hipertriglicemia foi observada em apenas 1 dos 3 animais (33,3%), avaliados para este parâmetro. Em 2

animais os níveis deste parâmetro estão dentro dos valores de referência e em 11 animais não são conhecidos os seus níveis. Da análise do gráfico 12 podemos concluir que a frequência relativa da ocorrência de hipertriglicemia é estatisticamente significativa ( $p = 0,002$ ).

O aumento da AST verificou-se em apenas 2 de 7 animais (28,6%), em metade da amostra ( $n=7$ ) não são conhecidos os seus níveis e, em 5 animais da amostra da espécie canina, os níveis encontram-se dentro dos valores de referência. O aumento da ALT observou-se em 3 dos 11 animais (27,3%), em 3 não são conhecidos os seus níveis e em 8 animais da amostra canina, os níveis apresentaram-se dentro dos valores de referência. Ambas as distribuições não se revelaram estatisticamente significativas ( $p = 0,453$ ) e ( $p = 0,149$ ), respetivamente, de acordo com o gráfico 12.

**Gráfico 12** - Apresentação das alterações bioquímicas presentes na amostra da espécie canina

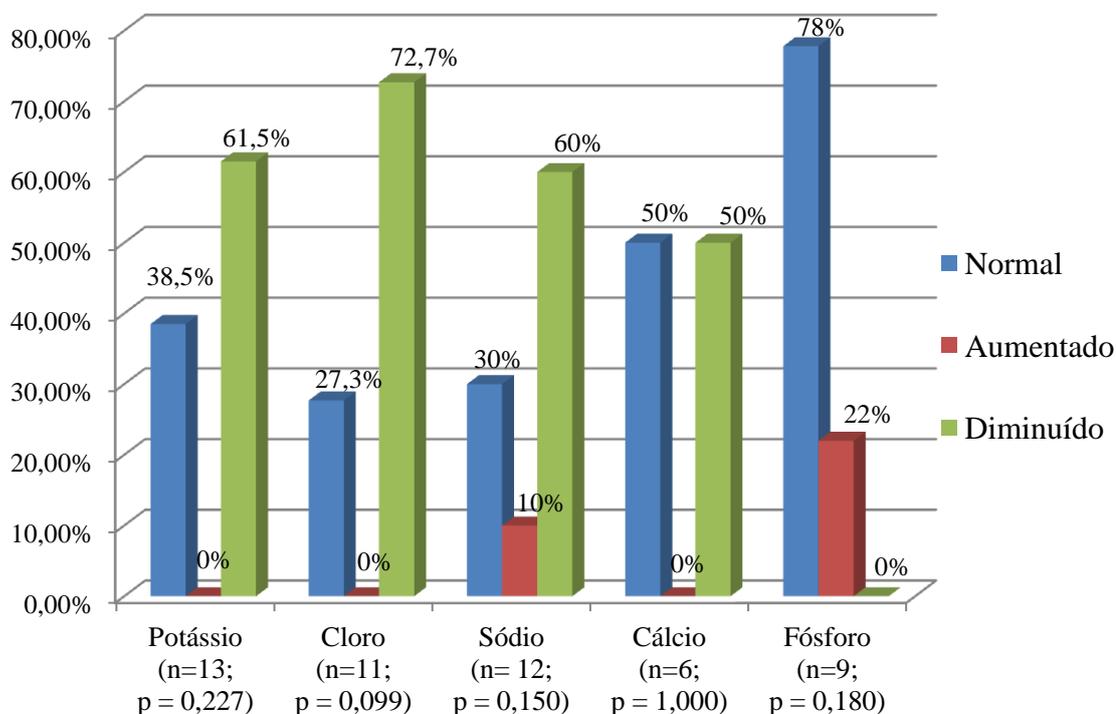


(\*c) – a variável é constante. O teste de Qui2 não pode ser efetuado

Relativamente às alterações eletrolíticas, expressas no Gráfico 13, a hipocloremia foi a alteração mais encontrada ( $n=8$ ; 72,7%), não sendo estatisticamente significativa ( $p = 0,099$ ). Os níveis de cloro não são conhecidos em 3 animais, e, também, em 3 animais os níveis deste

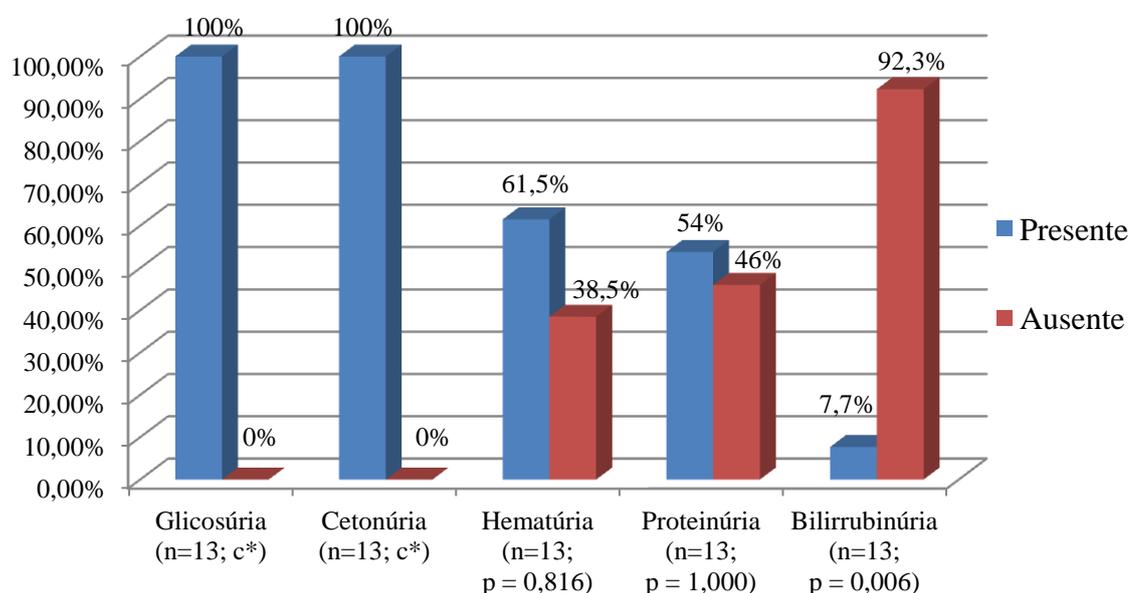
parâmetro encontraram-se dentro dos valores de referência. A hipocalcemia foi a segunda alteração mais encontrada (n=8; 61,5%), não sendo estatisticamente significativa ( $p = 0,227$ ). Os níveis de potássio encontraram-se normais em 5 animais da amostra da espécie canina. A hiponatremia foi observada em 6 dos 10 animais (60%) e a hipernatremia em 1 de 10 animais (10%), avaliados para este parâmetro, não sendo estatisticamente significativo ( $p = 0,150$ ). Em 1 animal não são conhecidos os níveis deste parâmetro e 5 animais apresentaram os seus níveis dentro dos valores de referência. A hipocalcemia verificou-se em 3 dos 6 animais (50%) avaliados para este parâmetro, não revelando significância estatística ( $p = 1,000$ ). Em 7 animais da amostra da espécie canina não são conhecidos os níveis deste parâmetro e, em 3 os níveis encontraram-se dentro dos valores de referência. Os níveis de fósforo encontravam-se aumentados inicialmente em 2 dos 9 animais (22%) avaliados para este parâmetro, não se apresentando estatisticamente significativo ( $p = 0,180$ ). Em 7 animais os níveis deste parâmetro encontraram-se dentro dos valores de referência e em 4 animais não são conhecidos os seus níveis. Em cada um dos parâmetros acima avaliados, não são conhecidos os seus níveis para 1 animal da amostra canina, uma vez que foi eutanasiado.

**Gráfico 13** - Apresentação das alterações eletrolíticas presentes na amostra da espécie canina



Conforme se observa no Gráfico 14, todos os animais da amostra sujeitos a este teste apresentaram glicosúria e cetonúria (n=13; 100%). Verificou-se a presença de hematúria em 8 dos 13 animais (61,5%) e, de proteinúria em 7 dos 13 animais (54%), avaliados para estes parâmetros, não sendo, ambos estatisticamente significativas ( $p = 0,816$ ) e ( $p = 1,000$ ). A alteração com menor expressão foi a bilirrubinúria encontrada apenas em 1 dos 13 animais (7,7%) avaliados para este parâmetro, sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,006$ ). Um dos 14 animais foi eutanasiado, pelo que, não realizou o teste de urina.

**Gráfico 14** - Apresentação das alterações da tira reativa de urina presentes na amostra da espécie canina

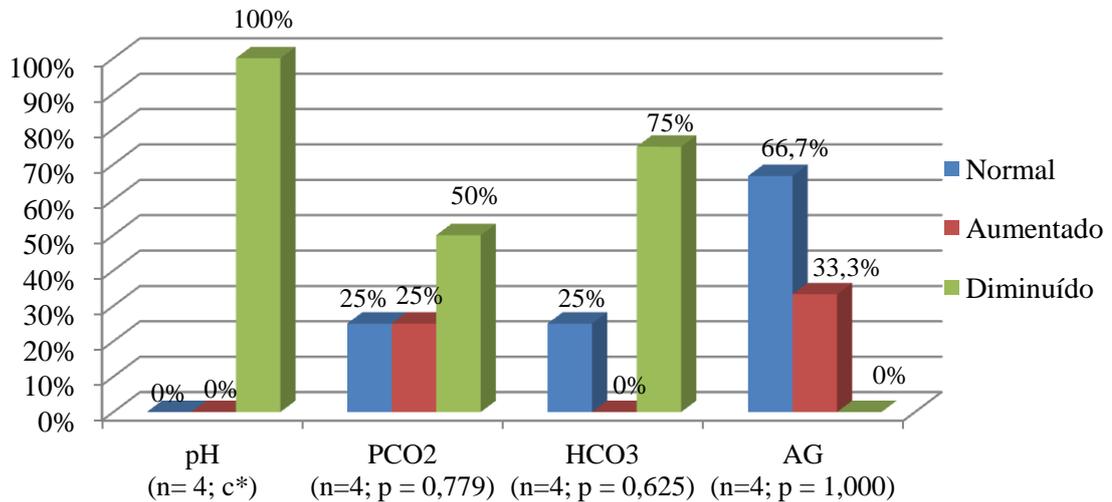


(\*c) – a variável é constante. O teste de Qui2 não pode ser efetuado

Quanto à análise dos gases sanguíneos (Gráfico 15), 10 dos 14 animais da amostra em estudo não realizaram provas de gasometria. A presença de pH diminuído foi observada nos quatro animais que realizaram as provas (n=100%). O  $\text{HCO}_3^-$  apresentou-se diminuído em 3 dos 4 animais (75%), avaliados para este parâmetro e, em 1 animal os níveis encontravam-se dentro dos valores de referência, não sendo esta distribuição estatisticamente significativa ( $p = 0,625$ ). A  $\text{PCO}_2$  apresentava-se diminuída em 2 dos 4 animais (50%) avaliados para este parâmetro, não sendo as diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0,779$ ). Em 2 animais, os níveis deste parâmetro encontraram-se dentro dos valores de referência. O AG foi o parâmetro com menos alterações, apresentando apenas 1 dos 4 animais os níveis aumentados

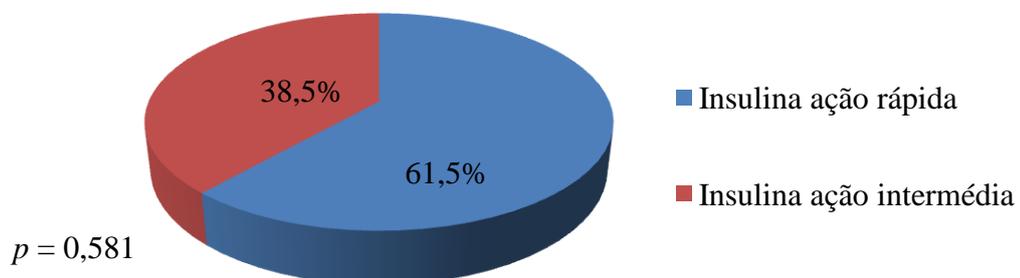
(25%), não sendo estatisticamente significativa ( $p = 1,000$ ). Em 1 animal desconhecem-se os seus níveis e, 2 animais apresentaram os seus níveis dentro dos valores de referência.

**Gráfico 15** - Apresentação das alterações gasométricas presentes na amostra da espécie canina



Quanto ao tratamento, a todos os animais internados foram sujeito a terapia com fluidos e com insulina (n=13; 100%). Como podemos observar no Gráfico 16, o uso de insulina de ação rápida verificou-se em 8 dos 13 animais (61,5%) e de insulina de ação intermédia em 5 dos 13 animais (38,5%), avaliados para este parâmetro, não sendo esta distribuição estatisticamente significativa ( $p = 0,581$ ).

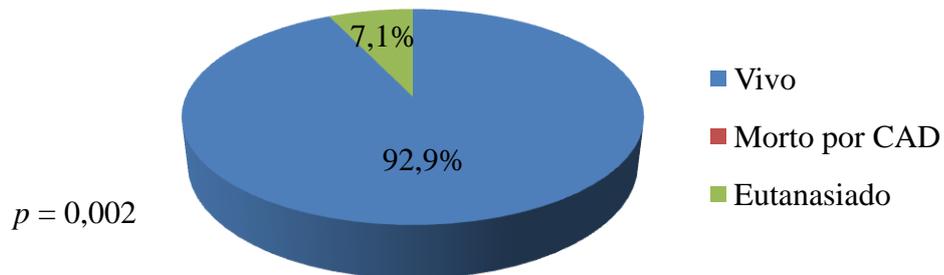
**Gráfico 16** - Apresentação dos tipos de insulina utilizados no tratamento na amostra da espécie canina



A correção da acidose com o uso de bicarbonato, não foi realizada em nenhum dos animais da amostra em estudo (n=13; 100%).

No que diz respeito à recuperação do estado de crise cetoacidótica, Gráfico 17, a maioria dos animais da amostra (n=13; 92,9%) encontrava-se vivo após o tratamento realizado, sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,002$ ). Apenas um animal da amostra em estudo não se encontrava vivo devido à realização prévia de eutanásia antes do tratamento.

**Gráfico 17** - Distribuição da amostra da espécie canina segundo a recuperação do estado de crise cetoacidótica



## **13.2. Caso clínico de cetoacidose diabética felina**

### **Anamnese**

O Pipo é um felino de raça Persa. É um macho castrado de 10 anos e pesa 3,850kg. Apresentou-se a uma consulta de urgência no Hospital Clínic Veterinari da Universitat Autònoma de Barcelona (HCV-UAB) no dia 29/12/2011 tendo sido reencaminhado do seu veterinário habitual. Os proprietários referiram que o Pipo se apresentava muito apático, com ingestão de água e excreção urinária excessivas e com episódios de vômito, dois episódios no presente dia da consulta e um episódio uns dias antes. Acrescentam, ainda, que o animal come muito pouco ou não come e, também, notaram que tem vindo a perder peso desde há umas semanas. Os donos referem, ainda, que o Pipo se apresenta muito débil. Não tem patologias anteriormente diagnosticadas e, presentemente, não está a fazer nenhuma medicação. Não são mencionados mais dados na sua ficha clínica.

### **Exame físico**

O Pipo deu entrada no HCV-UAB apresentando sinais de choque. O estado mental encontrava-se completamente diminuído e a condição corporal muito abaixo da sua condição ideal. Apresentava-se gravemente desidratado e muito prostrado. A auscultação cardíaca encontrava-se diminuída e o pulso débil. A auscultação respiratória encontrava-se normal. A frequência cardíaca era de 150 batimentos por minuto (bpm) e a frequência respiratória de 10 respirações por minuto (rpm). Não são referidos mais dados do exame físico.

### **Exames complementares**

Colheram-se amostras de sangue para hemograma, bioquímica sanguínea simples e eletrólitos. Os resultados do hemograma (Anexo1, tabela 9) evidenciaram a presença de desidratação, linfopenia e trombocitopenia com presença de agregados plaquetários. A bioquímica sanguínea (Anexo 1, tabela 10) revelou hiperglicemia e aumento dos valores de BUN, creatinina e ALT. As alterações eletrolíticas encontradas incluem hipernatremia e hipocalemia (Anexo 1, tabela 11). Procedeu-se, ainda, à análise de urina, a qual revelou presença de glicosúria, cetonúria, bilirrubinúria e proteinúria (Anexo1, tabela 12) e, à avaliação de gases sanguíneos, observando-se um aumento do pH, uma diminuição de PO<sub>2</sub>, um BE aumentado, aumento do HCO<sub>3</sub>. e uma saturação de oxigénio muito baixa (Anexo 1, tabela 13).

### **Diagnóstico**

O Pipo foi diagnosticado com um quadro muito grave de cetoacidose diabética.

### **Tratamento**

O Pipo foi imediatamente internado na unidade de cuidados intensivos (UCI) do HCV-UAB. O animal foi cateterizado e colocado a terapia com fluidos para melhorar o seu estado de hidratação. Foi, também, realizada oxigenoterapia para melhorar e normalizar os níveis de saturação de oxigênio.

Após a estabilização do paciente, procedeu-se à suplementação eletrolíticas dos fluidos para correção dos desequilíbrios existentes, à aplicação de insulina de ação rápida para baixar o nível de glicemia sanguínea e à aplicação de fármacos anti-eméticos para cessar os episódios de vômito. A isto, acrescenta-se, a monitorização hora a hora dos níveis de glicemia, sinais vitais e estado mental, e em intervalos mais espaçados, a monitorização do hematócrito, sólidos totais, eletrólitos e gases sanguíneos.

Com o decorrer do tratamento, o Pipo foi sujeito a terapia com antibiótico de largo espectro e a alteração da insulina de ação rápida, para uma insulina de administração subcutânea e de longa duração. Não foi realizada terapia com bicarbonato.

O animal esteve internado 9 dias na UCI do HCV-UAB e recuperou do estado de crise cetoacidótica. Recebeu alta hospitalar com 1UI de insulina (Lantus®), uma vez por dia (SID), subcutânea; 1 comprimido de amoxicilina e ácido clavulânico (Synulox 50®), duas vezes ao dia (BID), por via oral (PO); dieta m/d (penso *ad libitum* e 1 hora antes da administração de insulina) e controlo de glicose e bioquímica sérica em uma semana.

### **Evolução clínica**

Uma semana depois, o animal voltou ao HCV-UAB para ser reavaliado. O proprietário refere que o vê bem e que come com vontade. Acrescentam que não apresentou mais episódios de vômitos ou diarreia nem polidipsia ou poliúria.

A mensuração glicémica apresentou-se dentro dos valores de referência e a análise bioquímica, quanto aos parâmetros alterados, apresentou apenas os níveis de BUN elevados (120mg/dL).

A dieta foi alterada para uma dieta renal, mantendo-se o restante tratamento, até a um novo controlo, 15 dias depois.

## 14. Discussão

A diabetes melitos é uma doença metabólica frequentemente diagnosticada em cães e gatos (Willems *et al.*, 2012; Ciobotaru, 2013). A CAD é uma complicação comum da diabetes melitos (Duarte *et al.*, 2012; Weingart *et al.*, 2012) e é uma das mais graves emergências endócrinas em animais de companhia (De Causmaecker *et al.*, 2009).

Este estudo, de natureza retrospectiva, pretende descrever com detalhe a situação clínica e a abordagem terapêutica de cães e gatos que desenvolveram cetoacidose diabética. Dada a complexidade do tema, as variáveis em estudo serão abordadas em epidemiológicas (raça, sexo, estado reprodutivo, idade ao diagnóstico e diagnóstico prévio da diabetes), clínicas (tipo de consulta, principais motivos da consulta e sinais clínicos, tratamento efetuado e recuperação do estado de crise cetoacidótica) e laboratoriais (alterações hematológicas, bioquímicas, eletrolíticas, gasométricas e da tira de urina).

No que diz respeito às variáveis epidemiológicas, abordaremos em seguida a espécie, raça, sexo, estado reprodutivo e idade ao diagnóstico de CAD. Em relação à **espécie**, neste estudo verificámos que incidência de CAD em cães (93,3%) foi superior comparativamente aos gatos (6,7%). Como a amostra é constituída por um pequeno número de animais, nomeadamente a espécie felina, representada apenas por um elemento, não podemos generalizar, que, com base neste estudo, a incidência de CAD em cães é superior à de gatos. Contudo, verifica-se que os cães se encontram-se mais representados, em número, que os gatos nos centros veterinários. Por outro lado, em Medicina Humana a CAD tem sido diagnosticada mais frequentemente em indivíduos com DM tipo I, ou seja, insulino dependentes. A presença de CAD na DM tipo II tem sido, sobretudo, observada em situações graves de défices de insulina, sugerindo-se, esta mesma hipótese, no caso dos gatos (ADA, 2001; Sieber-Ruckstuhl *et al.*, 2008). A bibliografia de veterinária também apoia os resultados.

Neste estudo, a **raça** mais frequente foi a indeterminada, o que está em desacordo com o descrito na bibliografia. Contudo, alguns estudos efetuados, em cães cetoacidóticos e diabéticos, referem que a maioria dos cães da amostra era de raça indeterminada (Poppl & González, 2005; Catchpole *et al.*, 2005; Davison *et al.*, 2005; Hume *et al.*, 2006; De Causmaecker *et al.*, 2009; Crivelenti *et al.*, 2009; Borin *et al.*, 2011). A elevada frequência da raça indeterminada pode ser explicada pelo elevado número de animais desta raça no grupo

em estudo ou pode dever-se a uma possível predisposição à doença. Verificam-se, ainda, algumas diferenças entre os resultados obtidos e os dados bibliográficos recolhidos. A raça *Cocker Spaniel* apresenta-se como a segunda mais predominante neste estudo mas é referida como uma raça resistente (Hoenig, 2002; Feldman & Nelson 2004; Poppl & González, 2005; Fall *et al.*, 2007). É difícil tirar conclusões, pois em estudos com um número relativamente baixo de animais, a raça está diretamente relacionada com o tipo de animais que predomina na região.

Quanto à espécie felina, o único felino descrito com CAD era de raça *Persian*. Apesar de esta raça não apresentar predisposição para o desenvolvimento de DM e, conseqüentemente, de CAD, esta raça é bastante comum na Europa. A bibliografia pesquisada é divergente destes dados, uma vez que descreve a raça *Burmese* com frequências algumas vezes superiores às encontradas nas restantes espécies felinas (Schermerhorn, 2005; Henson *et al.*, 2006; Mathews, 2006; McCann *et al.*, 2007; Reusch, 2010). Dado que só se observa um caso, não nos é possível retirar conclusões fidedignas.

No que diz respeito ao **sexo**, verificou-se que toda a amostra da espécie canina era constituída por fêmeas. Apesar da falta de elementos machos nesta amostra, de forma a melhor podermos avaliar a predisposição sexual, podemos, contudo, dizer que existe uma maior propensão para o desenvolvimento de DM e de CAD em cadelas, o que está de acordo com o descrito na bibliografia (Schermerhorn, 2005; De Causmaecker *et al.*, 2009; Borin *et al.*, 2011; Faria, 2007). Este facto pode ser explicado pela ocorrência de estados de resistência à insulina em cada ciclo éstrico e pela possibilidades das fêmeas serem sujeitas a progestágenos sintéticos (Poppl & González, 2005; Faria, 2007).

Quanto à espécie felina, o animal em estudo era um macho. Pelo facto da amostra felina incluir apenas um animal, não podemos extrapolar, de forma fidedigna, a predisposição felina quanto ao sexo. Contudo, o felino representado no estudo inclui-se no género mais predisposto desta espécie (McCann *et al.*, 2007; Sieber-Ruckstuhl *et al.*, 2008; Weingart *et al.*, 2012). Estudos realizados por Reusch (2010), demonstraram que 70 a 80% dos felinos afetados são do sexo masculino. Este facto pode dever-se à tendência de os machos felinos apresentarem menor sensibilidade à insulina e uma maior propensão para a obesidade do que as fêmeas (Appleton *et al.*, 2001; McCann *et al.*, 2007).

Relativamente ao **estado reprodutivo**, 57,1% dos animais da amostra da espécie canina era inteiro, não sendo esta distribuição estatisticamente significativa ( $p=0,791$ ). Tendo em consideração que a amostra da espécie canina era constituída completamente por fêmeas, podemos dizer que esta distribuição vai ao encontro do descrito na bibliografia (De Causmaecker *et al.*, 2009; Herrtage, 2009; Borin *et al.*, 2011). Esta maior predisposição das fêmeas inteiras deve-se aos ciclos de resistência à insulina durante o diestro e à administração de progestágenos (Catchpole *et al.*, 2005; Faria, 2007). Um estudo realizado por Faria (2007), mostrou, ainda, uma maior incidência de CAD em machos castrados quando comparados com fêmeas castradas, o que reafirma o papel dos estrogénios.

No que diz respeito à espécie felina, o felino presente no estudo era castrado. Os felinos, machos castrados, apresentam uma maior predisposição para o desenvolvimento da DM e conseqüentemente de CAD, o que corrobora com a bibliografia consultada (McCann *et al.*, 2007; Reusch, 2010). Esta maior predisposição para a DM e a CAD, pensa-se estar relacionada com a maior propensão dos machos castrados para obesidade (McCann *et al.*, 2007).

Embora possa ocorrer em qualquer **idade**, a CAD é mais frequentemente encontrada em animais de média idade a idosos (Schermerhorn, 2005; Hume *et al.*, 2006; De Causmaecker *et al.*, 2009). A idade média aquando do diagnóstico na amostra da espécie canina foi de  $10,1 \pm 2,6$  anos, correspondendo a um intervalo de idades entre os 4 e os 14 anos, o que está de acordo com o descrito na bibliografia. Um estudo realizado por Sears e colaboradores (2012), refere que a idade média dos animais nesse estudo era de 9,9 anos com as idades compreendidas entre 4,6 a 13,4 anos.

O felino em estudo apresentava 10 anos. Devido à escassa representatividade da espécie felina neste trabalho, não podemos extrapolar ao descrito na literatura. No entanto, a idade média ao diagnóstico do felino em estudo aproxima-se do descrito na bibliografia, onde referem a ocorrência média próxima dos 9 anos (Hess, 2009).

Relativamente ao **tipo de consulta** de apresentação, verificámos que a maioria dos casos da amostra da espécie canina ocorreu em consulta de horário normal e não de urgência. O felino em estudo foi apresentado a uma consulta de urgência. Não existem dados relativos ao tipo de consulta a que os proprietários de animais com CAD se apresentaram, mas sabe-se que a consciencialização de que a CAD é uma emergência que necessita de rápido diagnóstico

e tratamento, permitiu diminuir o índice de mortalidade (Hume *et al.*, 2006; Crivelenti *et al.*, 2009; De Causmaecker *et al.*, 2009; Di Tommaso *et al.*, 2009; Borin *et al.*, 2011). O tipo de consulta a que chegam os animais com CAD está relacionado com a percepção e consciencialização por parte do proprietário para detetar alterações e avaliar a gravidade do seu estado e, com a severidade da patologia e presença de doenças concorrentes.

Os **principais motivos da consulta** apresentados pela amostra em estudo foram: vômito, apatia, polidipsia/poliúria e anorexia. O vômito e a apatia foram os motivos de consulta mais referidos na amostra da espécie canina. O felino em estudo, também, apresentava os dois sinais clínicos como motivos de consulta. Apesar de não existir nenhum estudo referente aos principais motivos de consulta de um animal com CAD, podemos extrapolar, em parte que, a presença de determinados sinais clínicos no animal são a causa da sua visita ao veterinário. Desta forma, a presença de vômito e apatia é bastante frequente nos animais com CAD, indo de encontro ao descrito na bibliografia (Schermerhorn, 2005; Crivelenti *et al.*, 2009; De Causmaecker *et al.*, 2009; Hess, 2009; O'Brien, 2010; Borin *et al.*, 2011). A polidipsia/poliúria foi referida em 57,1% e a anorexia em 50%, dos animais da amostra da espécie canina. Estes sinais clínicos foram também descritos pelo proprietário do felino em estudo. Da mesma forma que os dois motivos de consulta anteriores, a Pd/Pu e a anorexia são frequentes nos animais com CAD, o que está de acordo com a literatura consultada (De Causmaecker *et al.*, 2009; Hess, 2009; O'Brien, 2010; Borin *et al.*, 2011; Panciera, 2011).

Quanto ao **diagnóstico prévio da DM**, verificámos que a maioria dos animais da amostra da espécie canina (78,6%) tinha sido previamente diagnosticada com diabetes aquando da ocorrência de CAD. Isto não está de acordo com o descrito na literatura, que refere uma maior prevalência do desenvolvimento de CAD em pacientes não diagnosticados ou recentemente diagnosticados com DM (Skelly, 2007; De Causmaecker *et al.*, 2009; Hess, 2009; O'Brien, 2010). Esta divergência pode estar relacionada com a pequena amostra em estudo, com o fraco controlo do estado diabético ou por questões de índole económico. Num estudo realizado por Hume e seus colaboradores (2006), alguns dos canídeos já diagnosticados com DM foram submetidos a administrações de insulina em concentrações inferiores a 0,5U/Kg ou numa frequência inadequada, demonstrando que pode predispor ao desenvolvimento da CAD. O felino em estudo não tinha sido diagnosticado para DM ou para

outra qualquer doença. Devido à pouca representatividade desta espécie, não podemos generalizar um caso ao descrito na literatura mas, e apesar disso, este felino vai ao encontro do descrito na literatura.

Os **sinais clínicos** encontrados em cães e gatos com CAD são semelhantes aos descritos nos vários estudos retrospectivos realizados sobre CAD, sendo a maioria, sinais inespecíficos e comuns à DM não complicada (Schermerhorn, 2005). Neste estudo foram considerados os seguintes sinais clínicos: vômito, apatia, polidipsia/poliúria, desidratação, anorexia, debilidade, taquipneia, perda de peso e condição corporal baixa.

O **vômito** foi o sinal clínico mais encontrado na amostra em estudo da espécie canina (92,9%), sendo a distribuição estatisticamente significativa ( $p = 0,002$ ). O felino em estudo também apresentava vômito, o que está de acordo com a bibliografia recolhida. A presença de vômito é frequente em animais com CAD, observando-se pelo agravar da desidratação e pela diminuição do fluxo sanguíneo aos tecidos periféricos, com consequente acidose láctica que origina desequilíbrios ácido-base (Greco, 2004; Crivelenti *et al.*, 2009; De Causmaecker *et al.*, 2009; Hess, 2009; O'Brien, 2010; Borin *et al.*, 2011).

O segundo sinal clínico mais predominante na espécie canina foi a **apatia** (78,6%), não sendo, todavia, estatisticamente significativo ( $p = 0,057$ ). Este sinal clínico também foi apresentado pelo felino em estudo. Está descrito na bibliografia que a presença de apatia em animais com CAD é frequente (Catchpole *et al.*, 2005; De Causmaecker *et al.*, 2009; Hess, 2009; O'Brien, 2010; Schaer, 2010; Borin *et al.*, 2011).

A **polidipsia/poliúria** foi encontrada em 64,3% dos animais da espécie canina, encontrando-se, também, presente no felino em estudo. A presença destes sinais clínicos é consequência de hiperglicemia e glicosúria persistentes. Quando a hiperglicemia excede o limiar de reabsorção renal de glicose, ocorre glicosúria e, consequente, diurese osmótica, provocando poliúria compensatória e por consequência, polidipsia (Catchpole *et al.*, 2005; Nelson, 2010; Reusch 2010; Rucinsky *et al.*, 2010), o que corrobora com a bibliografia recolhida.

O seguinte sinal clínico mais predominante na amostra da espécie canina foi **desidratação**. O felino em estudo também se apresentava muito desidratado aquando da consulta de apresentação. A desidratação é um sinal frequentemente encontrado em cães e gatos com CAD (Crivelenti *et al.*, 2009; Greco 2009; Hess, 2009; Borin *et al.*, 2011, Panciera, 2011), estando de acordo com a literatura descrita. Este sinal clínico desenvolve-se em

consequência da glicosúria e cetonúria e, devido a perdas gastrointestinais associadas a vômito e diarreia (Panciera,2011). A desidratação grave pode resultar em hiperviscosidade e tromboembolismo (Greco, 2009), o que não se verificou neste estudo.

A **anorexia** foi descrita em 7 dos 14 animais da espécie canina e no gato em estudo. Este facto pode refletir um agravamento do seu estado pela progressiva diminuição de ingestão de alimentos e/ou refletir um fraco controlo alimentar por parte do proprietário. No entanto, a presença de anorexia em animais com CAD é bastante frequente (Hess, 2009; Greco, 2009; Schaer, 2010), estando em conformidade com a literatura descrita.

A presença de **debilidade** verificou-se em 35,7% dos animais da espécie canina e no felino em estudo, podendo ser explicado, neste último, pela gravidade do seu estado clínico aquando da sua apresentação ao hospital veterinário. A debilidade é um sinal clínico que frequentemente acompanha a CAD (Greco, 2004; Schermerhorn, 2005; Schaer, 2010), estando de acordo com a bibliografia recolhida.

A **taquipneia** foi referida em 28,6% dos animais da espécie canina, mas não no gato em estudo. A presença de taquipneia em animais com CAD não está de acordo com a bibliografia recolhida, referindo-se, apenas, a presença de respiração do tipo Kussmaul (O'Brien, 2010), polipneia e dispneia (Mathews, 2006). No entanto, um estudo de De Causmaecker e colaboradores (2009), afirmam que a presença de choque, taquipneia e dispneia, assim como a severidade dos sinais clínicos, dependem da duração da doença. Os pacientes com acidose metabólica grave podem desenvolver-se uma respiração de Kussmaul, respiração lenta e profunda, que pode ser mal interpretada como uma dificuldade respiratória (Crivelenti *et al.*, 2009; O'Brien, 2010). O facto deste tipo de respiração não ser referido em nenhum animal da amostra em estudo pode ser explicado pela presença de uma acidose pouco acentuada ou por uma má identificação deste sinal clínico.

A **perda de peso e condição corporal baixa** foram encontradas em 21,4% dos animais da espécie canina e no felino em estudo. A perda de peso é um sinal clínico frequente de DM e, consequentemente, de CAD, devido à diminuição da utilização de glicose pelos tecidos periféricos (De Causmaecker *et al.*, 2009; Nelson 2010). Segundo Hess (2009), a alteração da condição corporal, por aumento ou diminuição, é frequente em cães enquanto, em gatos é mais frequente a condição corporal diminuída. A distribuição destas duas variáveis não é muito elevada, o que pode dever-se a um diagnóstico precoce da doença.

No que respeita à **realização de internamento**, verificámos que a maioria dos animais da espécie canina (92,9%) foi internada, tendo, apenas, um cão sido eutanasiado por opção do proprietário. A diferença entre as frequências relativas é estatisticamente significativa ( $p = 0,002$ ). Também se procedeu ao internamento do felino em estudo, estando os resultados obtidos de acordo com a literatura descrita. A CAD é uma das mais complexas emergências metabólicas sendo, o seu tratamento, altamente exigente. Este último, normalmente, exige a hospitalização do paciente em instalações com serviço de 24 horas, onde seja possível a reavaliação das variáveis físicas e laboratoriais e o ajustamento da terapia (O'Brien, 2010; Reusch, 2012).

Quanto à duração média de **internamento** da amostra da espécie canina, verificámos que foi de 4,9 dias  $\pm$  1,7 dias, correspondendo ao intervalo entre 2 a 8 dias. O felino em estudo esteve internado durante 9 dias. Esta informação diverge da bibliografia recolhida, uma vez que neste estudo a duração do internamento foi inferior ao encontrado na literatura. Isto pode explicar-se pela presença de quadros cetoacidóticos menos acentuados e, por isso, com uma recuperação mais rápida. Alguns autores defendem que hospitalização média devido a CAD é de 6 dias para cães e 5 para gatos (Hume *et al.*, 2006; Hess, 2009). Segundo Schaer (2005), a duração média de hospitalização para cães e gatos com CAD compreende um intervalo entre 3 a 7 dias. Uma publicação mais recente, refere que a hospitalização de cães e gatos com CAD se encontra entre 2 dias a 2 semanas (Reusch, 2012).

Relativamente aos **meios de diagnóstico** realizados, verificámos que o hemograma e a bioquímica sérica foram realizados em todos os animais da amostra. O ionograma e a análise de urina foi realizada na grande maioria dos animais da espécie canina (92,9% e 85,7%, respetivamente), enquanto a gasometria foi realizada, apenas, em 28,6% cães em estudo. O felino em estudo realizou os quatro exames laboratoriais mencionados para a espécie canina. Um dos cães foi eutanasiado tendo, apenas, realizado hemograma e bioquímica sérica. O diagnóstico de CAD inclui a realização de hemograma, painel bioquímico, ionograma, análise de urina e gases sanguíneos, conforme o que está descrito na literatura (De Causmaecker *et al.*, 2009; O'Brien, 2010; Schaer, 2010).

Quanto às **alterações hematológicas**, abordaremos as células da linha vermelha separadamente das da linha branca. Quanto às células da linha vermelha, verificámos a

presença de anemia em 42,9% dos animais da espécie canina, não sendo estatisticamente significativa ( $p= 0,791$ ). Esta informação não diverge muito da literatura descrita uma vez que, refere a presença de anemia em cerca metade dos animais com CAD (Hume *et al.*, 2006; De Causmaecker *et al.*, 2009; Hess, 2009). Por outro lado, Borin e colaboradores (2011), referem a presença de anemia como um achado menos frequente em cães com CAD. O felino em estudo apresenta hemoconcentração devido a desidratação grave. No entanto, no felino em estudo, foi realizado um novo hemograma após ter sido iniciado o tratamento, sendo descrita apenas a presença de anemia, sem mais informação dos restantes parâmetros. A presença de anemia é mais frequente em gatos devido à maior suscetibilidade para a formação de corpos de Heinz e de dano oxidativo dos glóbulos vermelhos (O'Brien, 2010). Segundo Schaer (2005), a presença de anemia leve é frequente em cães e gatos com CAD. Na espécie canina, a anemia é maioritariamente normocítica e normocrômica e, por regra, não existe uma correlação entre a anemia e a concentração sérica de fosfato em cães e gatos com CAD (Hume *et al.*, 2006).

Relativamente à linha branca, verificámos a presença de leucocitose em 35,7% e de neutrofilia em 42,6% dos animais da espécie canina, não sendo, ambas, estatisticamente significativa ( $p= 0,424$ ) e ( $p= 0,791$ ), respetivamente. A discrepância observada entre estas duas variáveis deve-se à existência de um caso em que o animal apresentava o nível de leucócitos dentro dos valores de referência apesar do número de neutrófilos se encontrar ligeiramente acima dos limites normais. A leucocitose e a neutrofilia foram das alterações mais encontradas ao nível da linha branca, o que corrobora com a literatura descrita (Hume *et al.*, 2006; De Causmaecker *et al.*, 2009; Nelson, 2010; O'Brien, 2010). A maioria dos cães com CAD apresenta leucocitose causada pela libertação de hormonas de stress, inflamação concorrente grave ou pela presença de infeção. Em Medicina Humana, tem sido demonstrada que a presença de leucocitose reflete a severidade de CAD e não tanto a presença de infeção (De Causmaecker *et al.*, 2009). A presença de monocitose foi observada em 14,3% e de linfopenia em 7,1% dos animais da espécie canina, revelando-se, ambas, estatisticamente significativa ( $p= 0,013$ ) e ( $p = 0,002$ ), respetivamente. O felino em estudo apresentava linfopenia mas não monocitose. Nenhuma destas alterações foi referida na bibliografia recolhida. A trombocitose foi encontrada em 42,9% dos animais da espécie canina, não sendo estatisticamente significativa ( $p= 0,791$ ). O felino em estudo apresentou trombocitopenia. A literatura descreve a presença de trombocitose em cerca de metade dos cães com CAD, proporção semelhante à observada neste estudo (Hume *et al.*, 2006; De Causmaecker *et al.*,

2009; Hess, 2009). A presença de trombocitopenia não se encontra descrita na bibliografia recolhida.

Os **parâmetros bioquímicos** em análise compreendem os níveis de glicose, triglicéridos, colesterol, creatinina, ureia (BUN), fosfatase alcalina (FA), aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT). Os níveis de glicose encontravam-se aumentados em todos os animais das duas espécies em estudo, uma vez que a DM resulta de défices na produção de insulina o que diminui a utilização de glicose pelos tecidos, causando hiperglicemia, estando de acordo com a bibliografia consultada (Schermerhorn, 2005; Crivelenti *et al.*, 2009; De Causmaecker *et al.*, 2009; Nelson, 2010; O'Brien, 2010). A hiperglicemia persistente é evidente em todos os cães e gatos diagnosticados com CAD, a menos que recebam insulina (Hess, 2009). A concentração média de glicose sérica em animais com CAD é 500 mg/dL, mas os valores podem variar entre 200 mg/dL e valores superiores a 1000 mg/dL (Connally, 2002).

No que diz respeito às enzimas hepáticas, o aumento dos níveis de FA foi a segunda alteração mais observada nos animais da espécie canina que avaliaram este parâmetro (90%), revelando-se estatisticamente significativa ( $p = 0,021$ ). No entanto, não são conhecidos os níveis desta enzima no felino em estudo. O aumento da ALT foi observado em 27,3% dos animais da espécie canina que avaliaram este parâmetro e, no felino em estudo. O aumento da AST verificou-se em apenas 28,6% da amostra da espécie canina que avaliou este parâmetro e, não são conhecidos os seus níveis no felino em estudo. Ambas as variáveis, não são estatisticamente significativas ( $p = 0,149$ ) e ( $p = 0,453$ ), respetivamente. A bibliografia consultada é concordante com o aumento destas enzimas hepáticas, uma vez que a hipovolemia causa diminuição da perfusão hepática e dano hepatocelular, o que leva ao aumento sérico da atividade das enzimas hepáticas (Nelson, 2010; O'Brien, 2010). Segundo Borin e colaboradores (2011), acredita-se que a desidratação, hipoxia e as alterações eletrolíticas e tóxicas de CAD levam ao aumento destas enzimas. O aumento da atividade das transaminases pode observar-se em gatos, especialmente naqueles que apresentem lipidose hepática concorrente. Em cães, o painel bioquímico pode mostrar aumento destas três enzimas hepáticas (O'Brien, 2010).

O aumento dos níveis de ureia (BUN) verificou-se em 74,7% dos animais da espécie canina em que este parâmetro foi avaliado, assim como no gato em estudo, sendo a terceira alteração mais predominante dos parâmetros bioquímicos. Apenas em 8,3% dos animais da espécie canina os níveis de BUN estão diminuídos, sendo esta distribuição estatisticamente

significativa ( $p = 0,007$ ). O aumento dos níveis de creatinina verificou-se em 38,5% dos animais da espécie canina em que este parâmetro foi avaliado e no felino em estudo. Valores de creatinina diminuídos foram observados em 15,4% da amostra canina em que foi avaliado este parâmetro. Não existe diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,210$ ). Níveis de BUN e creatinina normais ou aumentados estão em conformidade com a bibliografia consultada, uma vez que o aumento destes parâmetros em animais com CAD reflete a presença de desidratação grave ou de insuficiência renal (Connally, 2002). Níveis diminuídos de creatinina podem ser explicados por perda de peso progressiva e baixa condição corporal apresentada pelos animais, enquanto a diminuição dos níveis de BUN podem refletir sobre-hidratação ou aumento da diurese por terapia com fluidos e fármacos.

A hipercolesterolemia verificou-se em 66,7% dos animais da espécie canina em que este parâmetro foi avaliado, não se conhecendo os níveis de colesterol no felino em estudo. Não existem diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0,508$ ) para os animais da espécie canina. A hipertriglicemia foi observada em 33,3% dos cães da amostra em que este parâmetro foi avaliado, não sendo conhecidos os níveis de triglicéridos no felino em estudo. Estes dados estão de acordo com a literatura descrita, uma vez que a presença de hipercolesterolemia e de hipertriglicemia são consequência de alterações do metabolismo lipídico devido a níveis baixos de insulina (Greco, 2004).

As **alterações eletrolíticas** são muito frequentes em cães e gatos com CAD (Hess, 2009). Hume e os seus colaboradores (2006) afirmam que estas alterações têm maior influência sobre a morbidade do que na mortalidade. Neste estudo, a hipocloremia e a hipocalemia foram as duas alterações predominantes, apresentadas por 72,7% e 61,5% dos animais da espécie canina em que este parâmetro foi avaliado, respetivamente. A distribuição de ambas as variáveis não apresenta significância estatística ( $p = 0,099$ ) e ( $p = 0,227$ ), respetivamente. O felino em estudo apresenta hipocalemia leve e os níveis de cloro dentro dos valores de referência. No entanto, é de esperar que os níveis destes eletrólitos possam não refletir a sua quantidade real e, que desçam após fluidoterapia, uma vez que o animal se apresentou muito desidratado à consulta. As concentrações séricas de potássio estão dependentes da duração da doença, função renal e do estado nutricional prévio do animal e, variam durante a hospitalização com a administração de fluidos e insulina (De Causmaecker *et al.*, 2009). Estas alterações estão de acordo com a bibliografia recolhida, uma vez que a hipocalemia é o distúrbio eletrolítico mais frequente e grave em animais com CAD (Schaer,

2010) e a presença de hipocloremia está documentada em cerca de 50% dos cães com CAD (Hess, 2009).

A hiponatremia foi observada em 60% e a hipernatremia em 10% dos animais da espécie canina em que este parâmetro foi avaliado, não sendo estatisticamente significativa ( $p = 0,150$ ). O felino em estudo apresentou hipernatremia, o que pode ser explicado pela grave desidratação que o animal apresentava, levando a uma concentração de solutos e, assim, a uma sobrevalorização dos níveis de sódio. A hiponatremia é um achado frequente em animais com CAD e desenvolve-se devido a diurese osmótica induzida por concentrações de glicose e cetonas elevadas e na ausência de insulina que tem a função de reabsorver sódio da parte distal do nefrônio. O vômito e a diarreia, assim como, a hiperosmolalidade contribuem para a perda de sódio total por passagem de água do interstício para o espaço vascular (Connally, 2002).

A hipocalcemia observou-se em 50% da amostra da espécie canina em que este parâmetro foi avaliado. O felino em estudo apresentava os níveis de cálcio dentro dos valores de referência. Esta informação está de acordo com a literatura descrita, uma vez que a diminuição de cálcio total e os níveis normais ou diminuídos de cálcio ionizado são alterações eletrolíticas encontradas em animais com CAD (Kerl, 2001).

Observou-se hiperfosfatemia em 22% dos cães em estudo, em que este parâmetro foi avaliado, não sendo estatisticamente significativo ( $p = 0,180$ ). O felino em estudo apresentava os níveis de fósforo dentro dos valores de referência. Estes dados não divergem da bibliografia consultada, uma vez que, as concentrações iniciais de fósforo variam de normais a aumentadas inicialmente, devido a desidratação ou doença renal (Kerl, 2001; Connally, 2002; O'Brien, 2010). Embora a hipofosfatemia seja pouco frequente no perfil bioquímico inicial em pacientes com CAD, este pode ser antecipado através de terapia com fluidos e insulina (Kerl, 2001). Alguns autores, afirmam que a estabilização mais retardada de pacientes com CAD se associa à presença de hipofosfatemia (De Causmaecker *et al.*, 2009).

A avaliação dos níveis de magnésio e de lactato apenas se realizaram no felino em estudo, o qual apresentava hipomagnesiemia e hiperlactatemia. Estes dados encontram-se em acordo com a bibliografia, uma vez que a hipomagnesiemia é mais típica em gatos, sendo o seu significado clínico ainda desconhecido (Hume *et al.*, 2006; Hess, 2009; Torrente & Bosch, 2012). A hiperlactatemia está presente em 1/3 dos animais com CAD e não se correlaciona com o grau de acidose (Hess, 2009). Os níveis de hiperlactatemia são proporcionais à severidade da hipoperfusão. A mensuração periódica de lactato é mais útil

que uma só mensuração, permitindo criar um registro da tendência das mensurações de forma a determinar se a terapia é efetiva (McGrotty & Billbrough, 2013).

No que diz respeito às **alterações da tira de urina**, todos os animais da amostra em avaliados para este parâmetro, canídeos e felino, apresentaram glicosúria e cetonúria. Estes dados estão de acordo com a literatura descrita, uma vez que a glicosúria e a cetonúria são alterações laboratoriais frequentes no quadro de CAD (Kerl, 2011; Hume *et al.*, 2006; Crivelenti *et al.* 2009; De Causmaecker *et al.*, 2009; Zeugswetter & Pagitz, 2009; Borin *et al.*, 2011). O diagnóstico é frequentemente baseado na tríade bioquímica de hiperglicemia, mensuração positiva de acetoatetato na urina ou plasma e acidose metabólica com aumento de AG (Zeugswetter & Rebutzi, 2012).

A hematúria foi observada em 61,5% e de proteinúria em 54% dos animais da amostra da espécie canina em que este parâmetro foi avaliado, não sendo, ambas, estatisticamente significativas ( $p = 0,816$ ) e ( $p = 1,000$ ). O felino em estudo não apresentava nenhuma das duas alterações acima mencionadas. A bilirrubinúria foi a alteração com menor expressão, verificando-se em apenas 7,7% dos animais da espécie canina em que este parâmetro foi avaliado e, presente ainda, no felino em estudo. A distribuição da amostra da espécie canina é estatisticamente significativa ( $p = 0,006$ ). A presença de hematúria está descrita na bibliografia consultada associada a infecção do trato urinário. A presença de proteinúria e de bilirrubinúria não estão descritas na bibliografia consultada, mas é um achado possível, visto que a hiperglicemia pode conduzir a alterações na membrana glomerular, permitindo a passagem de proteína e causando proteinúria (Feldman & Nelson, 2004; Reusch, 2010). A presença de bilirrubinúria em felinos pode explicar-se pela ocorrência de icterícia consequente a lipidose hepática grave em felinos com CAD (Reusch, 2010).

Quanto à **análise dos gases sanguíneos**, a presença de pH diminuído foi observada em todos os animais da amostra da espécie canina ( $n=4$ ), em que este parâmetro foi avaliado. O felino em estudo apresentava pH aumentado ao contrário do que seria esperado. Isto pode ser explicado pela existência de desequilíbrios ácido-base mistos como a cetoalcalose, que se desenvolve por vômito excessivo de secreções gástricas (Schaer, 2010). Neste caso predominam os efeitos do vômito com perda de  $H^+$  e  $K^+$ , os quais produzem uma alcalose metabólica, o que pode confundir o quadro.

Os níveis de  $\text{HCO}_3^-$  apresentaram-se diminuídos em 75% dos animais da espécie canina, avaliados para este parâmetro, não sendo esta distribuição estatisticamente significativa ( $p = 0,625$ ). O felino em estudo apresentou aumento dos níveis de bicarbonato, o que pode ser uma consequência da instalação de alterações ácido-base mistas.

Na amostra da espécie canina verificámos a presença de  $\text{PCO}_2$  diminuída em 50% dos animais em que este parâmetro foi avaliado, não sendo estatisticamente significativo ( $p = 0,779$ ). Estes dados estão em acordo com a bibliografia consultada, uma vez que a diminuição do  $\text{PCO}_2$  é provavelmente uma compensação respiratória (Duarte *et al.*, 2012).

O AG foi o parâmetro com menos alterações, verificando-se aumentado em 25% dos animais da espécie canina em que este parâmetro foi avaliado e, no felino em estudo. Esta informação está de acordo com a bibliografia consultada, uma vez que a CAD é considerada uma acidose com aumento típico do AG, devido a retenção de cetoácidos. (Schaer, 2010; Duarte *et al.*, 2012).

No que diz respeito ao **tratamento** inicial, todos os animais, com a exceção de um cão que foi eutanasiado inicialmente, receberam terapia com fluidos e insulina, assim como o felino em estudo. Esta informação corrobora com a bibliografia consultada uma vez que o tratamento de animais com CAD envolve a correção da acidose, desidratação e dos desequilíbrios eletrolíticos com fluidoterapia e terapia com insulina (Reineke *et al.*, 2010). A terapia com insulina é essencial no tratamento de CAD para cessar a cetonemia e a cetogénese e, deve ser adiada até à suplementação e, conseqüente, estabilização dos níveis séricos de potássio (Reusch, 2012).

O uso de insulina de ação rápida verificou-se em 61,5% e de insulina de ação intermédia em 38,5% dos animais da espécie canina, em que este parâmetro foi avaliado, não sendo estatisticamente significativa ( $p = 0,581$ ). O felino em estudo foi tratado inicialmente com insulina de ação rápida. A insulina de ação rápida (insulina regular ou análogos) é a insulina de escolha no tratamento de CAD (Reusch, 2012), o que confirma a literatura descrita. A deteção precoce de défices de insulina numa fase inicial da descompensação metabólica é essencial para prevenir a evolução para estados mais graves de cetose e cetoacidose (Federici & Benedetti, 2006).

A correção da acidose com o uso de bicarbonato não foi realizada em nenhum dos animais da amostra em estudo, o que está de acordo com a bibliografia consultada. A acidose metabólica normalmente resolve-se com fluidoterapia e administrações de insulina. A terapia

com bicarbonato no tratamento de CAD pode ter efeitos prejudiciais e, assim, não se recomenda o seu uso em pacientes com CAD (Forsythe & Schmidt, 2000; Reusch, 2012). Apesar do uso de bicarbonato não melhorar a situação clínica de pacientes com CAD, o seu uso está indicado quando a própria acidose metabólica prejudica ou dificulta a já comprometida função circulatória ou ventiladora (Assal *et al.*, 1974).

No que diz respeito à **recuperação do estado de crise cetoacidótica**, a maioria dos animais da amostra da espécie canina (92,9%) encontrava-se vivo após o tratamento realizado, sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,002$ ). Apenas um, dos 14 animais da amostra da espécie canina em estudo, foi eutanasiado por opção dos proprietários antes do tratamento. O felino em estudo também se recuperou da crise metabólica. A maioria dos cães e gatos em tratamento para CAD sobrevivem à alta hospitalar (Hume *et al.*, 2006; Hess, 2009). O prognóstico depende da intensidade do tratamento, monitorização e de doenças concorrentes (Reusch, 2012). A complicação mais frequente após a recuperação inicial é a recidiva de um novo episódio de CAD, o que normalmente conduz à eutanásia do animal (De Causmaecker *et al.*, 2009).

### **14.1. Limitações do estudo**

O presente estudo retrospectivo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na sua interpretação. A amostra da espécie canina e, sobretudo, de felinos foi muito reduzida pelo que a interpretação dos resultados obtidos neste estudo retrospectivo deverá ser analisada de forma cuidada, permitindo assim um enquadramento fidedigno face à amostra em estudo.

A realização de meios de diagnóstico complementares foi limitada, em alguns dos casos, por escassez de equipamentos e por falta de disponibilidade económica dos proprietários dos animais. A isto, acrescenta-se o défice de organização e informação presente na maioria das fichas clínicas dos animais em estudo. Por estas razões, não foi possível considerar e, assim, descrever de forma completa todas as variáveis em estudo para a totalidade dos animais pertencentes à amostra em análise. Por esta mesma razão também não foi possível descrever a presença de doenças concorrentes, a monitorização e recuperação detalhada do estado cetoacidótico ou o acompanhamento após o episódio de CAD para todos

os animais da amostra em estudo. A isto, acrescenta-se, ainda, as diferentes abordagens terapêuticas implementadas quer pelos clínicos quer pelos equipamentos veterinários.

Uma outra limitação, mas não de menor importância, é o estabelecimento de critérios para definir a CAD. A inexistência de critérios laboratoriais padrão para definir CAD em animais pode explicar a sobreposição de casos de cetoacidose e cetose (Di Tommaso *et al.*, 2009). É essencial a padronização dos meios de diagnóstico e de critérios quantitativos nos vários parâmetros laboratoriais de diagnóstico de CAD, nomeadamente na análise de gases sanguíneos. Este meio de diagnóstico nem sempre está disponível nos centros veterinários, não permitindo, assim, uma caracterização completa deste desequilíbrio metabólico. Por outro lado, devido às dificuldades encontradas em veterinária no acesso ao sangue arterial, as recolhas de amostras de sangue são maioritariamente de sangue venoso, não permitindo, por isso, uma avaliação correta do equilíbrio ácido-base.

## 15. Conclusão

A cetoacidose diabética é uma das emergências endócrinas e hiperglicêmicas mais frequentes e preocupantes em Medicina Veterinária, apesar dos progressos observados nos meios de diagnóstico e na abordagem terapêutica nos últimos anos.

Segundo o estudo retrospectivo realizado, concluímos que a incidência de CAD em cães foi superior comparativamente à espécie felina, apesar do felino apresentar um quadro mais grave aquando da apresentação ao hospital veterinário. Algumas raças aparentam ter mais predisposição, embora este parâmetro deve ser avaliado com prudência uma vez que determinadas raças têm mais representatividade numérica na Península Ibérica, sendo, por isso, mais provável que estas se apresentem mais representadas. Observou-se uma maior incidência em cadelas inteiras e gatos machos castrados e em animais com idade adulta a geriátricos. Verificou-se, ainda, uma maior incidência em animais previamente diagnosticados com DM.

Uma minoria foi apresentada a consulta de urgência, e os principais motivos de consulta foram a presença de vômito, Pd/Pd, apatia e anorexia. Os sinais clínicos mais encontrados incluem os principais motivos de consulta e desidratação.

Quanto aos meios de diagnóstico realizados, as principais alterações hematológicas compreendem anemia, leucocitose com neutrofilia e trombocitose. A hiperglicemia, aumento dos níveis de fosfatase alcalina, ureia, creatinina e colesterol foram as principais alterações bioquímicas observadas. A hipocalemia, hipocloremia e hiponatremia são os principais distúrbios eletrolíticos encontrados na nossa amostra. A tira de urina, por sua vez, revela glicosúria, cetonúria e hematuria na maioria dos animais com CAD. A realização de provas de gasometria apresentou uma baixa adesão, sendo que a diminuição do pH,  $PCO_2$ ,  $HCO_3^-$  e o aumento de AG foram as alterações mais observadas.

Com a exceção de um animal, todos foram sujeitos a tratamento com fluidoterapia e insulina, de ação rápida ou intermédia. O uso de bicarbonato não foi utilizado em nenhum animal da amostra. Da mesma forma, a recuperação da crise cetoacidótica foi favorável em todos os animais, com exceção de um que foi eutanasiado antes do tratamento.

Assim, este estudo pretende reafirmar a importância de um diagnóstico precoce, de um tratamento adequado e imediato e de um maior controlo da DM nos casos previamente diagnosticados. Para isso, é necessário o comprometimento e sensibilidade do proprietário no reconhecimento dos sinais da doença e colaboração no tratamento, assim como, dedicação e

um constante acompanhamento da equipa veterinária. Novas estratégias terapêuticas devem ser traçadas e reforçadas para diminuir recidivas e a taxa de mortalidade da CAD.

## 16. Bibliografia

Adrogué, H. J., Wilson, H., Boyd, A. E., Suki, W. N. & Eknoyan, G. (1982). Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*, 307(26), 1603-1610.

American Diabetes Association [ADA]. (2001). Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 24(1), 154-161.

Appleton, D. J., Rand, J. S. & Sunvold, G. D. (2001). Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at greatest risk of glucose intolerance with weight gain. *J Feline Med Surg*, 3(4), pp.211–228.

Assal, Jean; Aoki, Thomas T.; Manzano, Francisco M.; Kozak, George P. (1974). Metabolic effects of sodium bicarbonate in management of diabetic ketoacidosis. *Diabetes*, 23(5), pp.405-411.

Boysen, S.R. (2008). Fluid and electrolyte therapy in endocrine disorders: diabetes mellitus and hypoadrenocorticism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Philadelphia, v.38, p.699-717. Acedido em 17 Junho, 2013 em: [http://www.vetsmall.theclinics.com/article/S0195-5616\(08\)00003-X/pdf](http://www.vetsmall.theclinics.com/article/S0195-5616(08)00003-X/pdf).

Borin, Sofia; Crivelenti, Leandro Z.; Mesa, Jose J.; Brum, Alexandre M.; Tinucci-Costa, Mirela. (2011). Factores pronósticos en la cetoacidosis diabética canina – análisis clínicos y de laboratorio. *Revisão da Faculdade de Ciências Veterinárias – UCV*. 52 (2), pp. 83-89.

Brunetto, M.A. et al. (2009). Suporte nutricional enteral no paciente crítico. *Clínica Veterinária*, São Paulo, n.78, pp.40-49.

Catchpole, B., J. M. Ristic, L. M. Fleeman, e L. J. Davison. (2005). “Canine Diabetes Mellitus: can old dogs teach us new tricks?” *Diabetologia*, 48(10), pp.1948-1956.

Cesur, Mustafa & Sayin, Irmak. (2013). Diabetic Ketoacidosis, Type 1 Diabetes, Dr. Alan Escher (Ed.), 10, pp.251-291. Acedido em 10 Junho, 2013 em: <http://www.intechopen.com/books/type-1-diabetes/diabetic-ketoacidosis>.

Chansky, Michael & Hadad, Ghada. (2008). Acute Diabetic Emergencies, Hypoglycemia, and Glycemic Control. In: Parrilo, Joseph; Dellinger, R. *Critical Care Medicine: Principles of diagnosis and management in the adult*, 3<sup>rd</sup> edition. Philadelphia: Mosby, pp.1245-1267.

Ciobotaru, Emilia; Spontaneous Diabetes Mellitus in Animals. (2013). In: Oguntibeju Oluwafemi. *Diabetes Mellitus - Insights and Perspectives*. INTECH, pp. 271-292.

Connaly, Heather (2002). Critical care monitoring considerations for the diabetic patient. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 17 (2), pp.73-78.

Crivelenti, L. Z., Borin, S., Brum, A. M., Tinucci-Costa, M. (2010). Cetoacidose diabética canina. *Ciência Rural* [On-line], 40 (Enero-Febrero). Acedido em 15 setembro, 2013 em: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=33118929023>> ISSN 0103-8478.

Davison, L. J., M. E. Herrtage, e B. Catchpole (2005). “Study of 253 dogs in the United Kingdom with diabetes mellitus.” *Veterinary Research*, pp.467–471.

De Causmaecker, V.; Daminet, S.; Paepe, D.. (2009). Diabetes ketoacidosis and diabetes ketosis in 54 dogs: a retrospective study. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 78, pp.327-337.

- Di Tommaso M., Aste, G., Rocconi, F., Guglielmkini, C., Boari, A. (2009). Evaluation of a portable meter to measure ketonemia and comparison with ketonuria for the diagnosis of canine diabetic ketoacidosis. *J Vet Intern Med*; 23: 466-471.
- Duarte, Ricardo; Simões, Denise Maria Nunes; Kanayama, Kazue; Kogika, Márcia Mery. (2012). Acid-base abnormalities in dogs with diabetic ketoacidosis: a prospective study of 60 cases. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci*, São Paulo, v.49, n.4, pp.325-332.
- English, P. & Williams, G. (2004). Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *Postgrad Med J*. 80(943), 253–261.
- Fall, T., Hamlin, H. H., Hedhammar, A., Kämpe, O., Egenvall, A. (2007). “Diabetes mellitus in a population of 180,000 insured dogs: incidence, survival, and breed distribution.” *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, n.º 6, pp.1209–1216.
- Faria, Priscilla Fernandes. (2007). Diabetes Mellitus em cães. *Acta Veterinaria Brasilica*, v.1 n.1 pp.8-22.
- Federici, Marco O. & Benedetti, Massimo M. (2006). *Diabetes Research and Clinical Practice*, 74, pp.77-81.
- Feldman, E. C. & Nelson, R. W. (2004a). Feline Diabetes Mellitus. In: E., Feldman & Nelson, R (Eds.), *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, 3<sup>rd</sup> edition. Missouri: Saunders, pp. 539-579.
- Feldman, E. & Nelson, R. (2004b). Canine Diabetes Mellitus. In: E., Feldman & Nelson, R. (Eds.), *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, 3<sup>rd</sup> edition. Missouri: Saunders. pp. 486-538.
- Feldman, E. & Nelson, R. (2004c). Diabetic Ketoacidosis. In E., Feldman & Nelson, R (Eds.), *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, 3<sup>rd</sup> edition. Missouri: Saunders, pp. 580-615.
- Forsythe, Sean M. & Schmidt, Gregory A. (2000). Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *CHEST*, 117, pp. 260-267.
- Glaser, N.; Steve, A.; Leong, W.; Tancredi, D.; O'Donnell, M. (2012). Cognitive dysfunction associated with diabetic ketoacidosis in rats. *Neuroscience Letters* 510, pp.110-114.
- Greco, Deborah S. (2004). Diabetic ketoacidosis. In: Mooney, Carmel & Peterson, Mark (Eds.), *BSAVA Manual of canine and feline endocrinology*, 3<sup>rd</sup> edition. Gloucester: BSAVA, pp. 142-149.
- Greco, Deborah. (2009). Complicated Diabetes Mellitus. In: Bonagura, John D.; Twedt, David C. *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. St. Louis, Missouri: Saunders, pp.214-218.
- Hall, J. E. (2011). Insulin, Glucagon, and Diabetes Mellitus. In: J. E., Hall (Ed.), *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. (12th ed). Philadelphia: Saunders, Elsevier, pp. 938-954.
- Haskins, Steve C. (2012). Acid-base evaluation. Creedon, Jamie M. Burkitt; Davis, Harold. *Advanced Monitoring and Procedures for Small Animal Emergency and Critical Care*, 1<sup>a</sup> edition. John Wiley & Sons, Inc. pp.651-664.
- Henson, Michael S., O'Brien, T. D. (2006) “Feline Models of Type 2 Diabetes Mellitus.” *Institute for Laboratory Animal Research Journal* 47, n.º 3, pp.234-242.

- Herrtage, M. E. (2009). New strategies in the management of canine diabetes mellitus. In 34<sup>th</sup> World Small Animal Veterinary Congress, São Paulo, Brasil. Acedido em Jan 9, 2013 em: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture12/7.pdf?LA=1>.
- Hess, Rebecka (2009). Diabetic ketoacidosis. In: Silverstein, Deborah C.; Hopper Kate. Small Animal Critical Care Medicine. St. Louis, Missouri: Saunders, pp.288- 291.
- Hoenig, M. (2002). “Comparative aspects of diabetes in dogs and cats.” *Molecular and Cellular Endocrinology*, 197, pp. 221–229.
- Hume, D. Z., Drobatz, K. J. & Hess, R. S. (2006). Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis: 127 dogs (1993-2003). *J Vet Intern Med*, 20(3), pp.547-555.
- Kerl, Marie. (2001a) Diabetic Ketoacidosis: pathophysiology and clinical and laboratory presentation. *Compendium* March 2001.Vol.23, No.3, pp.220-228.
- Kerl, Marie. (2001b) Diabetic Ketoacidosis: Treatment recommendations. *Compendium* April 2001 Vol. 23, No. 3, pp.330-340.
- Kitabchi, A. E, Umpierrez, G. E., Murphy, M. B., Barrett, E. J., Kreisberg, R. A., Malone, J. I. & Wall, B. M. (2001). Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 24(1), 131-153.
- Laffel, L. (1999). Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes metab Res Rev*; 15, pp.412-426.
- Lu, Jianxin; Zello, Gordon A.; Randell, Edward; Adeli, Khosrow; Krahn, John; Meng, Qing H. (2011). Closing the anion gap: Contribution of D-lactate to diabetic ketoacidosis. *Clinica Chimica Acta*, 412, pp.286-291.
- Marmor, M., P. Willeberg, L. T. Glickman, W. A. Priester, R. H. Cypess, e A. I. Hurvitz. (1982) “Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in dogs.” [abstract] [versão eletrônica]. *American Journal of Veterinary Research* 43, pp.465–470.
- Mathews, Karol A. (2006). *Veterinary Emergency and Critical Care Manual*. Second Edition Guelph, Ont.: Lifelearn Inc., pp.263-269.
- McCann, T. M., Simpson, K. E., Shaw, D. J., Butt, J. A. & Gunn-Moore, D. A. (2007). Feline Diabetes Mellitus in the UK: The Prevalence Within an Insured Cat Population and a Questionnaire-based Putative Risk Factor Analysis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9, pp.289-299.
- McGrotty, Yvonne & Billbrough, Graham. (2013). Blood gases, electrolytes and interpretation. 2. Electrolytes. In *Practice*, March 2013, vol. 35, pp.115–121.
- Melendez, Lynda. (2001). Diabetes mellitus. In: Wingfield, Wayne; *Veterinary Emergencies Medicine Secrets*, 2nd edition. Philadelphia: Hanley & Belfus, pp.288-293.
- Natrass, Malcolm. (2010). Diabetic ketoacidosis. *Journal of Medicine*, 38(12), pp.667-670.
- Nelson, Richard W. (1998). Enfermedades del páncreas endocrino. In: Nelson RW, Couto CG. *Medicina interna de animals pequeños*. 2ª ed. St. Louis, Missouri: Mosby, pp.808- 816.
- Nelson, Richard W. (2007). Diabetic ketoacidosis. In: Côté, Etienne (3<sup>rd</sup> edition). *Clinical Veterinary Advisor Dogs and Cats*; St. Louis, Mosby Elsevier, pp.291- 292.

- Nelson, RW. (2009). Disorders of Endocrine Pancreas. In: Nelson RW, Couto CG. *Small Animal Internal Medicine*, 4a edition. St. Louis, Missouri: Mosby, pp.767-802.
- Nyenwe, Ebenezer A. & Kitabchi. Abbas E. (2011). Review Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 94, pp.340-351.
- O'Brien, Mauria. (2010). Diabetic Emergencies in Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 40(2), pp.317-333.
- Panciera, David L. (2011). Fluid therapy in endocrine and metabolic disorders. In: DiBartola, Stephen. *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*, 4th Edition. St. Louis, Missouri: Saunders, pp.478-483.
- Pihoker, Catherine; Koves, Ildiko; Glaser, Nicole. (2011). Diabetic Ketoacidosis. In: Fuhrman, Bradley; Zimmerman, Jerry. *Pediatric Critical Care*, 4th Edition. Philadelphia: Mosby, pp.1124-1130.
- Poppl, A. G. & González, F. H. D. (2005). Aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais da Diabetes Mellitus em cães. *Acta Scientiae Veterinariae*. 33(1), pp.33-40.
- Rand, J. (1999). Current Understanding of Feline Diabetes: Part 1, Pathogenesis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1, pp.143-53.
- Reusch, Claudia. (2010). Feline diabetes mellitus. In: In: Feldman, Edward; Ettinger, Stephen. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7<sup>th</sup> edition, Vol. 2. St. Louis, Missouri: Saunders, pp.1474-1510.
- Reusch, Claudia. E. (2012). How Do I Treat Diabetic Ketoacidosis? In *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference & Congreso Nacional AVEPA*, Barcelona, Spain. Acedido em 15 setembro, 2013 em: [http://www.zora.uzh.ch/68279/1/Reusch\\_Barcelona\\_2012\\_diabeticketoacidosis.pdf](http://www.zora.uzh.ch/68279/1/Reusch_Barcelona_2012_diabeticketoacidosis.pdf).
- Reineke, Erica L.; Fletcher, Daniel J.; King, Lesley G.; Drobatz, Kenneth J. (2010). Accuracy of a continuous glucose monitoring system in dogs and cats with diabetic ketoacidosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 20(3), pp.303-312.
- Rucinsky, Renee; Haley, Steve; Nelson, Richard; Zoran, Debra L.; Poundstone, Melanie. (2010). AAHA Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*; 46, pp.215-224.
- Rudloff, Elke & Rivera, Angel (2012). Osmolality and colloid pressure. Creedon, Jamie M. Burkitt; Davis, Harold. *Advanced Monitoring and Procedures for Small Animal Emergency and Critical Care*, 1<sup>a</sup> edition. John Wiley & Sons, Inc. pp.665-671.
- Schaer, Michael. (2008). Diabetic ketoacidosis. Lima-Perú: Centro de Convenciones del Hotel Sheraton. *Proceeding of the Latin American Veterinary Conference (LAVC)*, Outubro 2008, pp.324-337.
- Schaer, Michael. (2010). Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. In: Feldman, Edward; Ettinger, Stephen. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7<sup>th</sup> edition, Vol. 1. St. Louis, Missouri: Saunders, pp.1340-1348.

- Schermerhorn, T. (2005) Understanding Diabetic Ketoacidosis In Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association, Mexico City, Mexico, 2005. Acedido em 9 Maio, 2013 em: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2005/114.pdf>.
- Sears, Kirk K.; Drobatz, Kenneth J.; Hess, Rebecka. (2012) Use of lispro insulin for treatment of diabetic ketoacidosis in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 22 (2), pp. 211-218.
- Sieber-Ruckstuhl, N. S., Kley, S., Tschuor, F., Zini, E., Ohlerth, S., Boretti, F. S. & Reusch, C. E. (2008). Remission of diabetes mellitus in cats with diabetic ketoacidosis. *J Vet Intern Med*, 22(6), pp.1326–1332.
- Silverstein, Deborah C. (2009). Daily Intravenous Fluid Therapy. In: Silverstein, Deborah C.; Hopper Kate. *Small Animal Critical Care Medicine*. St. Louis, Missouri: Saunders, pp.271- 275.
- Skelly, Barbara. (2007). Endocrine emergencies. In: King, Lesley; Boag, Amanda. *BSAVA Manual os canine and feline emergency and critical care*, 2<sup>nd</sup> edition. BSAVA, pp.241-243.
- Stojanovic, Vladimir & Ihle, Sherri (2011). Role of beta-hydroxybutyric acid in diabetic ketoacidosis: A review. *Can Vet J* April 2011; 52, pp.426-430.
- Torrente, Carlos & Bosch, Lluís. (2012). *Medicina de urgência en pequeños animales*, 1<sup>a</sup> edición, tomo II, Servet, pp.309-318.
- Weingart, C., Lotz, F., Kohn, B. (2012). Measurement of  $\beta$ -hydroxybutyrate in cats with nonketotic diabetes mellitus, diabetic ketosis, and diabetic ketoacidosis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 24(2), pp.295-290.
- Weingart, C., Lotz, F. & Kohn, B. (2012). Validation of a portable hand-held whole-blood ketone meter for use in cats. *Veterinary Clinical Pathology*, 41(1), pp.114-118.
- Willems, A.; Smets, P.; Van de Maele, I.; Vandenabeele, S.; Daminet; S. (2012). Monitoring of diabetic dogs. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 81, pp.195-204.
- Zeugswetter, F. & Pagitz, M. (2009). Ketone measurements using dipstick methodology in cats with diabetes. *Journal of Small Animal Practice*, 50, pp.4-8.
- Zeugswetter, F. & Rebuzzi, L. (2012). Point-of-care  $\beta$ -hydroxybutyrate measurement for the diagnosis of feline diabetic ketoacidaemia. *J Small Anim Pract*, 53(6), pp.328-331.
- Zoran, Debra L. (2005). Management of the complicated diabetic. In: *Small animal- endocrinology. The North American Veterinary Conference. Proceeding of the North American Veterinary Conference*. Orlando, Florida. Jan. 8-12, pp.329-331.

## 17. Anexo 1 – Caso clínico de cetoacidose diabética felina

<b>Tabela 9: Resultados do hemograma do Pipo</b>		
<b>Parâmetros</b>	<b>Valores</b>	<b>Intervalo de referência</b>
<b>Glóbulos vermelhos</b>	9,75*10 <sup>6</sup> /μL	(5 – 10) *10 <sup>6</sup> /μL
<b>Hemoglobina</b>	14,2g/dL	(8 – 15)g/dL
<b>Hematócrito</b>	<b>50,5%</b>	(24 – 45) %
<b>VCM</b>	<b>51,8 fL</b>	(39 – 50) fL
<b>HCM</b>	14,6 pG	(13,0 – 17,0) pG
<b>CHCM</b>	<b>28,1g/dL</b>	(30 – 36) g/dL
<b>RDW</b>	15,8%	(14,6 – 22)%
<b>Reticulócitos</b>	-	(<1)
<b>Leucócitos</b>	6,83*10 <sup>3</sup> /μL	(5,5 – 18) *10 <sup>3</sup> /μL
<b>Neutrófilos</b>	5,60*10 <sup>3</sup> /μL	(2,50 – 12,50)*10 <sup>3</sup> /μL
<b>Eosinófilos</b>	0	(0 – 0,75) *10 <sup>3</sup> /μL
<b>Basófilos</b>	0	(0 – 0,10) *10 <sup>3</sup> /μL
<b>Monócitos</b>	0,27*10 <sup>3</sup> /μL	(0 – 0,80) *10 <sup>3</sup> /μL
<b>Linfócitos</b>	<b>0,96*10<sup>3</sup>/μL</b>	(1,50 – 7,00)*10 <sup>3</sup> /μL
<b>Plaquetas</b>	<b>109*10<sup>3</sup>/μL</b>	(190 – 400) *10 <sup>3</sup> /μL
<b>MPV</b>	<b>10,1fL</b>	(4,0 – 6,0) fL

(Legenda: VCM – volume corpuscular médio; HCM – hemoglobina corpuscular média; CHCM – concentração de hemoglobina corpuscular média; RDW – distribuição do tamanho dos glóbulos vermelhos)

<b>Tabela 10: Resultados da bioquímica sanguínea do Pipo</b>		
<b>Parâmetros</b>	<b>Valores</b>	<b>Intervalo de referência</b>
<b>Glicose</b>	<b>656 mg/dL</b>	(71 – 159) mg/dL
<b>Creatinina</b>	<b>2,9 mg/dL</b>	(0,8 – 2,4) mg/dL
<b>BUN</b>	<b>130 mg/dL</b>	(14 – 48) mg/dL
<b>ALT</b>	<b>338 U/L</b>	(12 – 130) U/L

(Legenda: BUN - nitrogénio ureico sanguíneo; ALT – alanina aminotransferase)

**Tabela 11: Resultados eletrolíticos do Pipo**

Parâmetros	Valores	Intervalo de referência
Sódio (Na <sup>+</sup> )	174 mmol/L	(150 – 165) mmol/L
Potássio (K <sup>+</sup> )	3,4 mmol/L	(3,5 – 5,8) mmol/L
Cloro (Cl <sup>-</sup> )	118 mmol/L	(112 – 129) mmol/L
Cálcio (Ca <sup>2+</sup> )	9,3 mmol/L	(7,8 – 11,3) mmol/L
Fosforo (P <sup>3-</sup> )	6,6 mmol/L	(3,1 – 7,5) mmol/L
Magnésio (Mg <sup>2+</sup> )	0,77 mg/dL	(1,5 – 3,00) mg/dL
Lactato	3,14 mmol/L	(< 2,5) mmol/L

**Tabela 12: Resultado da tira reativa de urina do Pipo**

Parâmetros	Valores	Intervalo de referência
Densidade	1026	1008 – 1012
pH	6	5,5 – 7,5
Glicose	+1	Negativo
Corpos Cetônicos	+2	Negativo
Bilirrubina	+1	Negativo
Proteínas	+2	Negativo/ vestígios
Sangue	-	Negativo
Leucócitos	-	Negativo

**Tabela 13: Resultado gasométrico do Pipo**

Parâmetros	Valores	Intervalo de referência
pH	7,48	(7,24 – 7,41)
PCO <sub>2</sub>	33,5	(26 – 41)
PO <sub>2</sub>	25	(88 – 118)
Bicarbonato (HCO <sub>3</sub> )	25,1	(14,5 – 20,5)
Saturação O <sub>2</sub>	52	(> 95%)
AG	34,3	(15-20)

(Legenda: PCO<sub>2</sub> – Pressão parcial de dióxido de carbono; PO<sub>2</sub> - pressão parcial de oxigênio; AG – Anião Gap)