

Cetoacidose diabética

Aspectos actuais de abordagem e tratamento

Diabetic ketoacidosis

Current aspects of evaluation and treatment

Pedro P. Ferreira*, **Mariete Pires****, **José Filipe Guia*****, **Ana Leitão*****, **Clementina Rodrigues******, **A. Sales Luís*******

Resumo

A cetoacidose diabética é uma situação clínica frequente com elevada morbidade e mortalidade. A sua abordagem e terapêutica tem-se modificado ao longo dos anos e consoante as escolas, doses altas versus baixas de insulina, reposição hídrica mais ou menos vigorosa, utilização de bicarbonato, reposição de potássio e fósforo. Com este trabalho, os autores pretendem focar os aspectos actuais de abordagem e tratamento desta entidade.

Palavras chave: *cetoacidose diabética, fisiopatologia, insulino terapia, fluidoterapia, complicações da terapêutica*

Abstract

Diabetic ketoacidosis is a clinical entity associated with a high morbidity and mortality. The clinical and therapeutic approach to this problem has been modified throughout the years according to the various different schools of thought. High dose versus low dose insulin, vigorous or conservative rehydration, bicarbonate, potassium and phosphorus replacement have all been advocated. The authors try to focus on the recent aspects concerning clinical diagnosis and treatment of this entity.

Key words: *diabetic ketoacidosis, pathogenesis, insulin therapy, hydration therapy, complications of therapy*

*Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

**Consultora de Medicina Interna

***Assistente Hospitalar Eventual de Medicina Interna

****Consultora de Medicina Interna

*****Director de Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina do Hospital de São Francisco Xavier

Recebido para publicação a 12.02.98

Introdução

A cetoacidose diabética é uma síndrome clínica definida pela tríade hiperglicemia, cetonemia e acedose metabólica.

A análise epidemiológica foi durante muitos anos prejudicada pela falta de uniformidade dos critérios de diagnóstico. Para fins da realização de estudos comparativos entre os vários centros, foi necessário estabelecer critérios de diagnóstico comuns. Neste sentido, vários autores defendem o diagnóstico de cetoacidose nos doentes que apresentem: glicemia superior a 250 mg/dl, positividade para corpos cetónicos séricos numa diluição superior a 1:2, cetonúria, pH arterial inferior a 7,3 e bicarbonatemia inferior a 15 mEq/l^{1,2,3}.

Estudos epidemiológicos são raros e dependem dos critérios de diagnóstico estabelecidos. Nos Estados Unidos, a incidência referida na literatura é de 14 casos por 100.000 habitantes e de 46 casos por 10.000 diabéticos^{1,4}.

A taxa de mortalidade antes da descoberta da insulina, por Banting e Best, em 1922 era de quase 100%; no entanto, com a introdução da insulina desceu para 29%¹. O conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos, a melhoria do tratamento dos factores precipitantes associado à implementação do tratamento em unidades de cuidados intensivos foram responsáveis por nova redução da mortalidade. Nos últimos dez anos, esta taxa estabilizou, situando-se entre os 2-5% nos países desenvolvidos, contrastando com 6-24% nos restantes países^{3,5,6}. Nos indivíduos idosos e nas crianças, a mortalidade é significativamente maior, referindo-se valores até aos 20%^{3,7,8}.

Na cetoacidose diabética encontram-se dois grandes grupos de factores precipitantes: as situações de carência absoluta de insulina e as situações de carência relativa (Quadro 1). A infecção e a omissão ou uso inadequado da insulina constituem os principais factores precipitantes nos diabéticos já conhecidos. Nos adolescentes, as alterações psiquiátricas e a não adesão à terapêutica constituem importantes factores.

A utilização de bomba infusora de insulina subcutânea esteve associada ao aumento da incidência de cetoacidose; no entanto, com a melhoria dos dispositivos, esta tendência foi reduzida⁹. Actualmente, refere-se uma incidência de 0,15 episódio-ano nos diabéticos portadores de bomba subcutânea, contrastando com 0,04 episódio-ano nos submetidos a terapêutica convencional¹⁰.

A cetoacidose diabética constitui uma apresentação comum da diabetes *mellitus* insulino dependente (DMID). Ocorre entre três a oito casos em cada cem DMID inagurais, correspondendo a cerca de 20% de todos os casos de cetoacidose^{1,2,11,12}.

Fisiopatologia

A ingesta de glicose, a glicogenólise e a neoglicogénese constituem as fontes de glicose sanguínea, enquanto a lipogénese e a glicogénese são os mecanismos que reduzem a glicose sérica.

A cetose ocorre em duas situações: na deficiência absoluta ou relativa de insulina, esta última na presença de secreção excessiva de hormonas de contra-regulação⁴.

A insulina constitui a principal hormona anabólica responsável por numerosas acções no período prandial. Determina directamente, nos miócitos e adipócitos, a taxa de transporte da glicose através da membrana celular e seu metabolismo posterior. Nos hepatócitos, a sua acção é mediada pelas alterações da actividade enzimática, favorecendo a captação de glicose, inibindo os processos intracelulares relacionados com a produção e libertação de glicose e promovendo a glicólise, a lipogénese e a glicogénese. A insulina estimula a síntese de ácidos gordos pelo hepatócito e sua captação posterior pelo adipócito. Promove a esterificação intracelular pelo aumento da disponibilidade de glicerol-3-fosfato. Em relação ao metabolismo proteico, a insulina aumenta a captação da maioria dos aminoácidos pelo miócito, aumenta a síntese proteica, diminui o catabolismo proteico e reduz a oxidação dos aminoácidos (Fig. 1.A).

A menor utilização de glicose pelos tecidos e a superprodução de glicose pelo fígado caracterizam o estado de insulino-deficiência. O aumento da produção de glicose relaciona-se com o aumento da relação glucagon-insulina na veia porta. O glucagon baixa os níveis hepáticos de frutose-2-6-difosfato, acelerando a neoglicogénese e o catabolismo do glicogénio. Estes mecanismos explicam a presença de valores de glicemia elevados na cetose, mesmo na presença de jejum prolongado. Nos doentes com diabetes com alguns anos de evolução, a libertação de glucagon encontra-se comprometida, o que explica a glicemia significativamente mais baixa na altura do diagnóstico. As reservas de glicogénio são rapidamente esgotadas e, pelas alterações

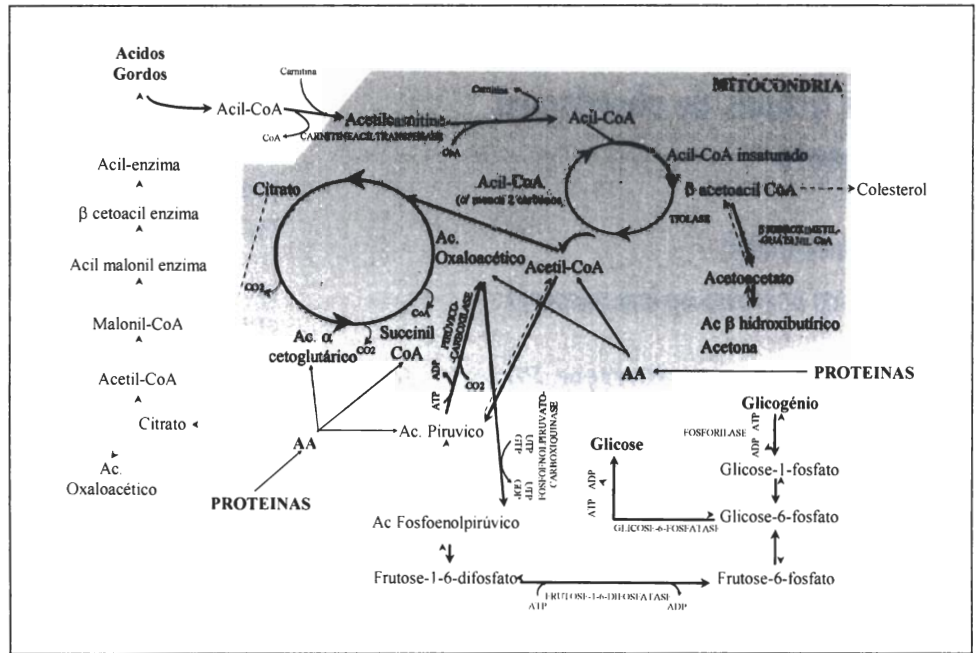


Fig. 1. Representação esquemática e simplificada do metabolismo no hepatócito 1. A Estado pós-prandial após libertação de insulina

A glicose entra na célula, sendo fosforilada em glicose-6-fosfato. A partir desta molécula, duas vias são possíveis: a glicogénese e a glicólise. Na segunda, verifica-se uma sucessão de reacções químicas, algumas delas irreversíveis, com produção de acetil-CoA e entrada no ciclo de Krebs. Devido a acumulação de citrato e sob a influência da insulina, aquele é transportado para o citoplasma e metabolizado, em reacções sucessivas, em acil-enzima e, posteriormente ácido gordo. Os aminoácidos são utilizados para a formação de proteínas e o seu catabolismo inibido.

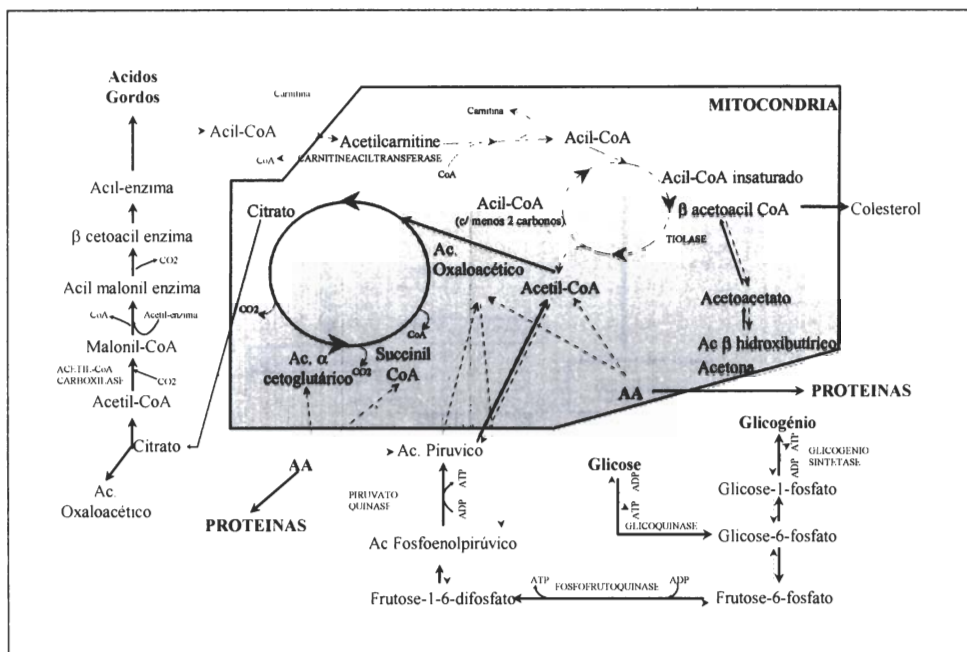
São referidas as enzimas-chave destes processo metabólico. Na glicogénese, a glicogénio sintetase; na glicólise, a glicoquinase, a fosfofrutoquinase e a piruvatoquinase; e, na lipogénese, a acetil-CoA carboxilase. Todas estas enzimas são unidireccionais e activadas pela insulina

do metabolismo lipídico, os aminoácidos constituem os únicos precursores disponíveis para a neoglicogénese. Deste processo resulta um gasto nas reservas corporais de proteínas (Fig. 1.B).

A deficiência de insulina é responsável pelo aumento da lipólise no adipócito pela não inibição da lipase hormonossensível. Acresce que o adipócito não dispõe da enzima glicoquinase necessária para a reutilização do glicerol libertado pela lipólise, dependendo a reesterificação da biodisponibilidade de glicofosfato, metabolito do metabolismo dos glúcidos, que se encontra reduzido.

Deste processo resulta a libertação de grandes quantidades de ácidos gordos livres em circulação que serão utilizados pelas células, sobretudo os hepatócitos e miócitos, como fontes energéticas.

No hepatócito, os ácidos gordos são activados por combinação com co-enzima A (CoA) a acil-CoA. Esta molécula, pelas suas características, não atravessa passivamente a membrana mitocondrial. A carnitina-acil transferase catalisa a ligação do grupo acil a carnitina e transporta este conjunto para o interior da mitocôndria.



1. B Estado de cetoadicose

Na cetoadicose, o grande aporte de ácidos gordos ao hepatócito é responsável pelo aumento da concentração citoplasmática de acil-CoA. Esta molécula é transportada para a mitocôndria pela enzima carnitina-aciltransferase. Na mitocôndria, é iniciado o processo de oxidação com formação de acetil-CoA. O aumento da concentração intramitocondrial de acil-CoA associada à não inibição pela insulina da enzima -hidroximetil-guatanil oca é responsável pela produção de corpos cetônicos. Nesta situação, verifica-se também a activação da neoglicogénese, sendo para tal utilizado o glicogénio, os aminoácidos e acetil-CoA. Na neoglicogénese, o ácido pirúvico é primeiro metabolizado em ácido oxaloacético e só depois em fosfoenolpirúvico. Esta molécula sofre várias reacções químicas até à formação de glicose. São referidas as enzimas-chave destes processo metabólico. Na glicogenólise, a glicoquinase; na neoglicogénese, a glicose-6-fosfatase, a frutose-1-6-difosfatase, a fosfoenolpiruvato-carboxilase e a piruvato-carboxilase. Estas enzimas são activadas pelas hormonas da contra-regulação

Na mitocôndria, o acil-CoA participa num processo metabólico complexo, a -oxidação, com a formação de acetil-CoA. Esta molécula, comum a várias vias do metabolismo intracelular, é metabolizada habitualmente segundo duas vias: a via de oxidação no ciclo de Krebs ou a via do malonil-CoA com formação de ácidos gordos. Nesta última, o acetil-CoA é metabolizado no citoplasma em malonil-CoA mediante a acção da enzima acetil-CoA carboxilase. Esta acção desta enzima depende da concentração de citrato e da influência da insulina. Na neoglicogénese, a molécula de acetil CoA é metabolizada em ácido pirúvico. Por incapacidade de reversão da reacção catalisada pela enzima piruvatoquinase, o ácido pirúvico é primeiro carboxilado em ácido oxaloacético e descarboxilado e fosforilado em fosfoenolpirúvico.

Quando a disponibilidade em acetil-CoA ultrapassa a capacidade de metabolismo deste, verifica-se a acumulação de acetoacil CoA, metabolito intermédio da -oxidação. O défice de insulina e o excesso de acetil-CoA são responsáveis pela estimulação da actividade da en-

zima -hidroximetil-guatanil-CoA com a formação de ácido acetoacetato. Este é metabolizado em ácido β-hidroxibutírico e acetona. O ácido acetoacético é igualmente precursor da via da biossintese de colesterol que se encontra inibida na cetoadicose. (Fig. 1.B).

No processo da cetogénese, a enzima carnitina-acil transferase constitui uma etapa limitante. A acção desta enzima é inibida pela presença de malonil-CoA. Deste modo, a, cetogénese é controlada por três factores: lipólise, concentração citoplasmática de malonil-CoA e disponibilidade em carnitina. A redução dos níveis de insulina é responsável pela inibição da lipogénese e conseqüente diminuição da concentração intracelular de malonil-CoA. O excesso relativo de glucagon potencia a cetogénese hepática através da estimulação da produção de carnitina e da redução do nível intracelular de malonil-CoA, pelo bloqueio da conversão de ácido pirúvico em acetil-

CoA e conseqüente diminuição de citrato.

Na cetoadicose verifica-se não só o aumento da produção de corpos cetônicos mas também evidência de que a metabolização dos mesmos se encontra diminuída. Esta redução parece ser explicada pela diminuição do nível de insulina, aumento do nível de glucocorticóides e diminuição da captação e utilização dos corpos cetônicos pelos tecidos periféricos.

A perda de água e electrólitos na cetoadicose é resultante fundamentalmente da hiperglicemia com a conseqüente glicosúria e diurese osmótica. Quando a presença de glicose no filtrado glomerular excede a capacidade de reabsorção pelo túbulo contornado proximal, esta permanece no filtrado. A glicosúria diminui a reabsorção de água e sódio no túbulo proximal, aumentando o volume que chega às restantes porções do nefrónio, sendo responsável pela perda de água e sódio. Em virtude da redução da volemia decorrente deste processo verifica-se o aumento da libertação de hormona antidiurética. Esta contraria a perda de sódio pela esti-

mulação da reabsorção pelo túbulo contornado distal e tubo colector; no entanto, a sua acção não impede a perda excessiva de sódio e água. A estas perdas adicionam-se ainda as perdas insensíveis e os vómitos.

A perda de água varia, mas pode atingir 10% do peso corporal, estimando-se no adulto uma perda de três a cinco litros (50 a 100 ml/kg). O défice de sódio varia entre 4 a 8 mEq/kg, do potássio entre 1 a 10 mEq/Kg e do fósforo entre 0,1 a 2 mmol/kg^{8,12}.

Os corpos cetónicos comportam-se como catiões. A sua presença no filtrado glomerular implica a reabsorção de catiões, particularmente o ião cloro, atendendo a que a reabsorção de bicarbonato já se encontra estimulada pela acidose e a eliminação de aniões. A hormona antidiurética é responsável por uma perda preferencial de potássio pela estimulação da reabsorção de sódio. A hipercaliemia, induzida pela acidemia, hiperosmolaridade intracelular e défice de insulina, contribui também para a diminuição do potássio corporal total.

Na cetoacidose diabética, a acidose é classicamente acompanhada de aumento do *anion gap*. No entanto, a cetoacidose pode apresentar todo o aspecto da acidose metabólica, dependendo do estado de nutrição e função renal. Os doentes com ingesta hídrica adequada e rim funcionante mantêm uma diurese abundante com perda de corpos cetónicos e glicose. A diminuição da concentração sérica de corpos cetónicos associada à diminuição da excreção de cloro é responsável pela existência de acidose metabólica hiperclorémica. Pelo contrário, a desidratação, com redução do volume plasmático e do filtrado glomerular, aumenta a osmolaridade plasmática, promovendo a acidose com aumento do *anion gap* por retenção de corpos cetónicos¹³.

A osmolaridade sérica e a acidemia constituem factores de gravidade na cetoacidose diabética. Pelo contrário, o valor de glicemia depende da ingesta alimentar, do estado de nutrição e da presença de hormonas de contra-regulação, não constituindo factor preditivo da gravidade da situação clínica.

Quadro clínico

A forma de apresentação clínica habitual é subaguda, com poliúria, polidipsia, astenia e adinamia. Os vó-

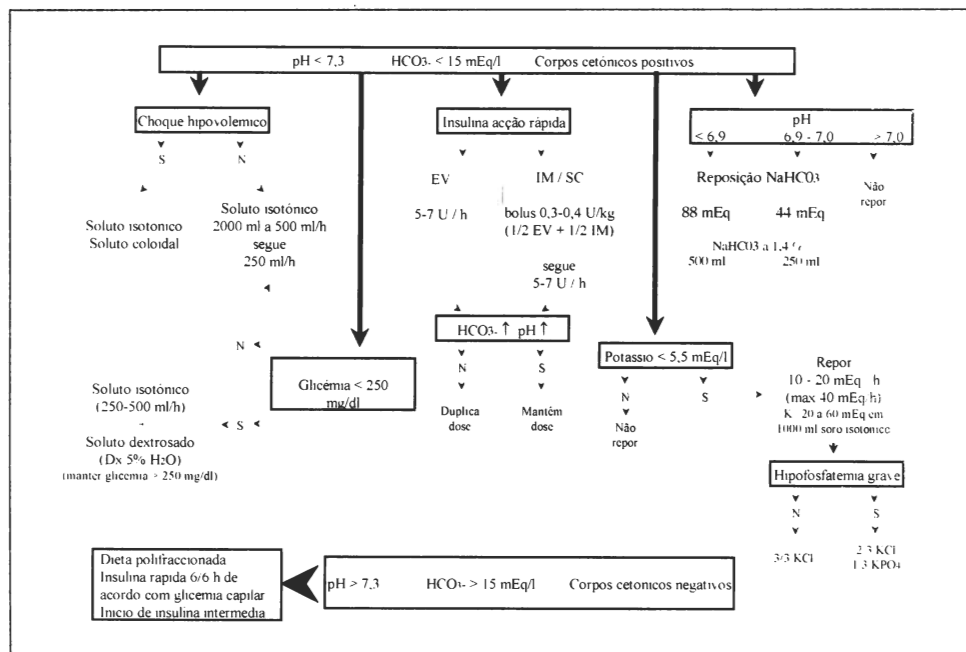


Fig. 2. Representação esquemática do tratamento da cetoacidose diabética

mitos podem ocorrer mais tarde, sendo secundários a estase gástrica ou a um efeito central directo dos corpos cetónicos^{4,12,14}.

A dor ou desconforto abdominal são frequentes, tendo sido atribuídos a distensão gástrica ou estiramento da cápsula hepática. A dor resolve rapidamente com o tratamento da cetoacidose. A sua persistência alerta para outras etiologias, nomeadamente processos infecciosos abdominais¹³.

As alterações do estado de consciência são frequentes, ocorrendo entre 60 e 80% dos doentes. A maioria apresenta-se apenas obnubilada; no entanto, 10 a 20% dos casos encontram-se em coma^{1,12}.

O exame objectivo do doente em cetoacidose diabética revela hálito cetónico, taquicardia e taquipneia. A respiração de Kussmaul só ocorre na presença de acidemia grave. Observam-se ainda sinais de desidratação com perda do turgor da pele, olhos encovados e, por vezes, hipotermia e hipotensão, traduzindo uma situação de choque hipovolémico.

A análise semiquantitativa dos corpos cetónicos séricos e urinários pela reacção do nitroprussiato apenas permite determinar a concentração de acetoacetato e, em menor grau, de acetona. Geralmente, o nível do ácido β -hidroxiibutírico é cerca de três vezes superior ao de acetoacetato mas, durante o tratamento da cetoacidose, a razão entre os dois diminui. No entanto, neste método de semiquantificação mantêm-se níveis de corpos cetónicos elevados, apesar da melhoria metabólica.

A glicemia constitui um valor extremamente variável na cetoacidose. Em diferentes séries, referem-se valores médios entre 500 e 700 mg/dl^{14,13}. Existem doentes com

Quadro 1 - Factores precipitantes da cetoacidose^{1,10}

Carência absoluta de insulina

Diabetes insulino dependente episódio inaugural
Paragem da insulino terapia
Acidental – mau funcionamento de bomba insulina subcutânea
Voluntária – psicose, negação da doença...
Lesão farmacológica hidantóides, diazóxido, pentanidina, asparaginase

Carência relativa de insulina (excesso de hormonas de contra-regulação)

Doença intercorrente
Infecção
Enfarte agudo do miocárdio
Acidente vascular cerebral
Traumatismo
Outras
Iatrogenia
Corticoterapia
Agentes miméticos
Feocromocitoma
Crise aguda de tirotoxicose
Gravidez não vigiada em diabética insulino dependente

valores de glicemia inferiores a 300 mg/dl, sobretudo nas grávidas, pela produção de insulina pelo feto; nos doentes alcoólicos, por inibição da neoglicogénese e nos jovens; hidratados com elevadas diureses, por perda de glicose pela urina^{1,15}. Nos doentes com vários anos de diabetes, verifica-se a diminuição da excreção de glucagon e, conseqüentemente, glicemias menos elevadas.

A libertação de ácidos gordos pelos adipócitos é responsável pelo aumento do doseamento de triglicéridos e, em alguns doentes, pelo aspecto lipídico do plasma.

Apesar da depleção de sódio, a natremia pode ser baixa, normal ou elevada. Múltiplas são as causas deste facto. O nível de hiperglicemia induz o movimento de água do espaço intra para o extracelular, diluindo este último. A hipertrigliceridemia determina erros na determinação laboratorial da natremia. Por fim, a desidratação resultante da diurese osmótica promove uma perda de água superior à perda de sódio^{2,4}.

A concentração de potássio sérica é também variável. Na fase inicial, é habitualmente elevada, não obstante a depleção das reservas corporais. A razão de níveis normais ou elevados é multifactorial. Verifica-se a saída de potássio do compartimento intra para o extracelular mediada pela acidemia. Por outro lado, a defici-

ência de insulina reduz a actividade da bomba de sódio e a entrada de potássio para o interior da célula. Finalmente, a hiperosmolaridade intracelular promove a depleção de potássio intracelular^{2,4}.

A amilasemia encontra-se elevada em cerca de 80% dos doentes, sendo a sua origem salivar e pancreática. A causa e significado clínico são incertos, mas não se correlacionam com aumento da morbidade ou mortalidade^{12,13}.

Terapêutica

O sucesso do tratamento da cetoacidose depende da identificação do factor precipitante, da sua resolução e da correcção das alterações metabólicas e hormonais que caracterizam esta situação (Fig 2 e Quadro 1).

O conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos permite estabelecer, de modo racional, o plano terapêutico tendo como objectivo a restauração adequada do volume extra e intracelular, a reversão da acidose metabólica, a normalização da glicemia e a reposição de electrólitos^{2,4,11}.

Para atingir estes objectivos, são utilizadas várias medidas terapêuticas que incluem a hidratação endovenosa, a reposição de electrólitos, a administração de insulina exógena e, em certas situações, a terapêutica com bicarbonato.

Reposição hídrica

A reposição hídrica constitui uma medida terapêutica prioritária e premente no tratamento da cetoacidose diabética. Os doentes encontram-se invariavelmente desidratados e com défice de sódio, potássio e cloro.

Vários estudos demonstraram a segurança e eficácia da terapêutica hídrica iniciada antes da administração de insulina, não agravando a acidose metabólica e reduzindo significativamente a azotemia e glicemia. Deste modo, quando se suspeita de cetoacidose diabética deve ser colocado um cateter venoso e iniciada a perfusão salina enquanto se aguarda a confirmação laboratorial^{2,13}.

A restauração do volume extracelular pela administração de solutos por via endovenosa permite a manutenção do adequado débito cardíaco e urinário bem como a perfusão dos tecidos periféricos, adicionando a este efeito a diminuição da glicemia pelo aumento do débito urinário e pela diminuição da secreção de hormonas da contra-regulação^{4,13}.

A administração insuficiente ou excessiva de soro por via endovenosa representa a principal complicação da fluidoterapia. A administração excessiva pode contribuir, sobretudo na criança e no idoso, para o síndrome de dificuldade respiratória do adulto, edema cerebral e acidose metabólica hiperclorémica. No entanto, é mais

frequente a não administração do volume necessário à restauração da volemia adequada.

Na fase inicial, existe consenso na utilização de solutos isotónicos que permitem uma rápida correcção da volemia sem indução de rápida descida da osmolaridade extracelular. Nas situações de choque hipovolémico, pode recorrer-se à administração de soluções coloidais^{2,3,4,8,16}.

Foi preconizado que, na ausência de depleção grave da volémia, as soluções hipotónicas devem ser preferidas, com base no facto de que, na cetoacidose, existe uma perda de água superior à de iões, nomeadamente sódio e cloro. A administração endovenosa de solutos hipotónicos diminui rapidamente a osmolaridade no compartimento extracelular, promovendo a entrada de água para dentro das células que ainda se encontram em hiperosmolaridade. Os estudos retrospectivos efectuados referem que a diminuição rápida da osmolaridade extracelular constitui um factor importante na génese do edema cerebral.

A utilização de solutos isotónicos permite uma correcção mais lenta. O défice de água livre que excede sempre o défice iónico seria corrigido posteriormente pela administração de solutos dextrosados³.

A rápida perfusão de soros tem sido associada, nos estudos retrospectivos, ao edema cerebral. Estudos prospectivos entretanto realizados documentam que a perfusão mais lenta de soro é mais eficaz no tratamento dos distúrbios metabólicos da cetoacidose quando comparada com ritmos de perfusão mais elevados^{3,16}. A perfusão de soro à velocidade de 500 ml/h nas primeiras quatro horas, seguida de 250 ml/h nas horas seguintes é defendida por alguns autores^{3,8,16}. A velocidade de perfusão deve ser ajustada de modo a permitir a correcção de défice hidro-electrolítico entre 12 e 24 horas e nas crianças em 48 h³.

Reposição de potássio

A redução do potássio corporal é o desequilíbrio electrolítico mais preocupante na cetoacidose. A diurese osmótica, a acidose e, por vezes, os vómitos são responsáveis pela perda de potássio que se situa entre 300 e 600 mEq, 1 e 10 mEq por quilograma de peso corporal¹³.

Apenas dois por cento do potássio corporal se encontra no compartimento extracelular. No entanto, devido às trocas de potássio entre os espaços intra e extracelular induzidas pela deficiência em insulina e pela acidose metabólica, o valor do potássio sérico pode encontrar-se elevado, normal ou baixo.

Independentemente do valor de potássio inicial, dois terços dos doentes desenvolvem hipocaliemia após doze horas de terapêutica se, entretanto, a reposição de potássio não for iniciada¹. Para tal contribuem vários fac-

tores: a reentrada de potássio para o espaço intracelular mediada pela insulina, a expansão do volume extracelular, a resolução da acidemia e a persistência, durante a fase inicial do tratamento, da perda de potássio pela urina².

Alguns autores defendem a não reposição de potássio no primeiro soro. Esta posição baseia-se na possibilidade de desencadear arritmias graves em doentes com hipercaliemia. No entanto, se o valor de potássio sérico inicial for inferior a 3,5 mEq/l e na presença de acidemia grave, a perfusão de potássio deve ser de imediato iniciada, evitando-se, desta forma, a presença de hipocaliemia grave⁴.

A disponibilidade da determinação imediata do potássio através de um analisador de gasimetria permite o reconhecimento imediato de alterações iónicas graves, nomeadamente da hipocaliemia¹⁷, facilitando deste modo a terapêutica.

Na impossibilidade de se dispor de metodologia para determinação imediata da caliemia, a reposição de potássio deverá ser iniciada no segundo soro. A adição de 20 a 60 mEq em cada litro de soro é geralmente utilizada, correspondendo a uma perfusão de 10 a 20 mEq por hora. No entanto, por vezes, é necessária uma reposição mais rápida até 30 a 40 mEq/h, em unidades de cuidados intensivos^{1,2,4,13}.

O potássio sérico deve ser monitorizado cada duas horas ou horariamente se baixar dos 3 mEq/l. A monitorização electrocardiográfica é útil, constituindo um indicador precoce de hiper ou hipocaliemia grave^{1,2}.

Após resolução da cetoacidose diabética, muitos doentes ainda apresentam défice de potássio corporal, sendo, por vezes, necessária utilização de suplemento oral durante vários dias¹.

Reposição de fósforo

O fósforo é um ião sobretudo intracelular que migra do compartimento intracelular para o extracelular durante a cetoacidose. Deste modo, os níveis iniciais deste ião podem ser normais e mesmo elevados. No entanto, a diurese osmótica é responsável pela perda de fósforo e redução da reserva corporal. Durante o tratamento, o fósforo reentra nas células, contribuindo para a hipofosfatemia.

A terapêutica de reposição do fósforo continua a ser assunto controverso no tratamento da cetoacidose. De facto, os depósitos de fósforo encontram-se muito depletados, mas não existe evidência de que a terapêutica de reposição contribua, significativamente, para a melhoria da situação clínica do doente.

Teoricamente, a reposição de fósforo previne potenciais complicações da hipofosfatemia. Estas incluem depressão respiratória, fraqueza muscular, anemia he-

molítica e disfunção cardíaca. No entanto, a administração excessiva comporta efeitos adversos como hipocalcemia, tetania e calcificação dos tecidos moles.

A maioria dos estudos randomizados e controlados não demonstrou benefícios do emprego por rotina de suplemento de fósforo no tratamento da cetoacidose. No entanto, independentemente da controvérsia, os níveis séricos de fósforo devem ser monitorizados e a sua reposição iniciada sempre que estes se encontrem abaixo de 1,0 mg/dl^{2,4,18}.

Alguns autores defendem que os doentes com anemia, insuficiência cardíaca ou hipoxemia podem ser comprometidos pela hipofosfatemia e baixo nível de 2,3 DPG eritrocitária, beneficiando da terapêutica de reposição¹⁹.

A reposição do défice de fósforo, se decidida, deve ser realizada por intermédio de um sal, fosfato de sódio ou de potássio. A perfusão não deve exceder os 10 mmol/hora. Numerosos protocolos defendem a correcção simultânea do défice de potássio e de fósforo. Preconizam a administração de potássio sob a forma de cloreto de potássio em dois terços e o restante terço sob a forma de fosfato de potássio^{2,4}.

Administração de bicarbonato

A terapêutica com bicarbonato na cetoacidose diabética tem sido assunto muito controverso. A defesa da sua utilização presume que a acidose contribui para a morbidade e mortalidade da cetoacidose. A acidemia possui um efeito inotrópico negativo sobre o músculo cardíaco, induz arritmias e vasodilatação periférica, sendo ainda responsável por alterações do estado de consciência.

A insulinoterapia e a reposição hídrica e electrolítica, corrigindo os desequilíbrios hidroelectrolíticos, revertem a acidose. Discute-se, então, quais as vantagens da correcção da acidose pela administração endovenosa de bicarbonato⁴.

A perfusão de soluções bicarbonatadas possui vários inconvenientes, entre os quais o agravamento da hipocalcemia, pela entrada de potássio para o espaço celular, e a alcalose metabólica, que se verifica pela associação da paragem da cetogénese e contínua metabolização dos corpos cetónicos e administração de bicarbonato exógeno^{4,13,20}.

Na cetoacidose, a diminuição dos níveis eritrocitários de 2,3 DPG promove o desvio para a esquerda da curva de dissociação da hemoglobina. Este efeito é contrariado pela acidemia. A utilização de bicarbonato reverte rapidamente a acidemia enquanto a concentração de 2,3 DPG pode demorar dias a retornar ao normal. Deste desequilíbrio resulta uma inadequada entrega de oxigénio aos tecidos¹³. Para além dos inconvenientes já expostos, alguns autores descrevem o aparecimento de

acidose paradoxal do líquido cefalorraquidiano durante a terapêutica alcalina^{2,4}.

Foram realizados estudos prospectivos sobre a terapêutica com bicarbonato na cetoacidose. Nestes estudos não se verificaram diferenças significativas na velocidade de descida da concentração sérica de glicose ou de hidrogeniões². Por outro lado a administração de bicarbonato prolonga a cetogénese hepática²¹. Salienta-se que nenhum estudo foi efectuado em doentes com pH inferior a 6,9¹.

Actualmente, ainda não existe consenso relativo a quando e quanto bicarbonato deve ser administrado. Alguns autores defendem a sua utilização sempre que o pH for inferior a 7,0 e outros quando inferior a 6,9^{4,11,14,22,23}. Kitabchi defende a perfusão de 44 miliequivalentes de bicarbonato de sódio isotónico se o pH se encontrar entre 6,9 e 7,0 e 88 mEq se o pH for inferior a 6,9².

Insulinoterapia

A fluidoterapia isolada não reverte a cetose nem normaliza o pH. A insulina é necessária para o tratamento efectivo da hiperglicemia e da cetoacidose.

A insulina actua de modo multifactorial. As suas acções incluem a inibição da libertação de glucagon pelas células alfa do pâncreas e a reversão dos efeitos hepáticos do glucagon com resultante supressão da neoglicogénese e cetogénese pelo fígado. Outras acções da insulina incluem o aumento da remoção e utilização de glicose pelos miócitos e adipócitos, inibição da lipólise nos adipócitos e catabolismo dos corpos cetónicos pelos hepatócitos⁴.

No tratamento da cetoacidose, a insulina utilizada é de acção rápida, também chamada de insulina regular. Quando utilizada por via subcutânea, possui um pico de actuação entre as duas e as quatro horas, com uma duração de acção de seis horas. Por via endovenosa, a sua semivida biológica é de cerca de 20 minutos, devendo ser administrada em perfusão contínua². Somente após a resolução do quadro de cetoacidose são introduzidas as insulinas semilentas ou NPH.

Nos últimos anos, tem existido discussão sobre as vantagens da administração de baixas *versus* altas doses de insulina. Até aos anos 70, a maioria dos centros preconizava a utilização de altas doses de insulina, baseando-se em estudos retrospectivos não randomizados¹. A realização de estudos prospectivos randomizados demonstrou eficácia semelhante da terapêutica com menor dose de insulina, com menor incidência de hipoglicemia e hipocalcemia^{24,25,26}.

A utilização de baixas doses de insulina permite obter concentrações séricas de insulina de cerca de 100 µU/ml. Este nível é atingido, em indivíduos saudáveis, após uma refeição rica em hidratos de carbono. Deste

modo, o protocolo de baixas doses permite obter um nível de insulinemia fisiológico, enquanto no protocolo de altas doses se obtêm níveis suprafisiológicos. Ambos promovem um efeito comparável na descida da glicemia e cetonemia, mas o primeiro com menor número de complicações^{2,25,26}.

A via de administração constitui, igualmente, um assunto controverso. A administração endovenosa é defendida por vários autores em vez da via intramuscular ou subcutânea, que proporcionariam uma absorção inconstante e errática, sobretudo esta última, e nos doentes hipotensos e hipotérmicos¹³.

Acerca desta questão da via de administração foram realizados estudos prospectivos. Nestes estudos comprovou-se a eficácia da administração de insulina por qualquer das vias-endovenosa, intramuscular ou subcutânea. No entanto, nas primeiras horas de terapêutica, a via endovenosa proporciona uma descida mais rápida de glicemia e cetonemia^{26,27}. Esta diferença é explicada pelo tempo necessário para atingir um nível de insulinemia eficaz na administração de insulina por via intramuscular e subcutânea^{26,27}.

Pela rápida obtenção de níveis plasmáticos adequados não existem vantagens na administração de dose inicial de insulina nos protocolos que utilizam a via endovenosa²⁸. Nos protocolos que utilizam as restantes vias, a dose inicial deve ser administrada metade por via endovenosa e a restante por via intramuscular ou subcutânea, permitindo deste modo obter níveis plasmáticos eficazes desde o início da terapêutica²⁹ (Quadro 2).

As unidades de cuidados intensivos permitiram reduzir significativamente a morbidade e mortalidade da cetoacidose. As situações graves de cetoacidose, nomeadamente nos doentes com alteração do estado de consciência, desidratação grave, estado séptico, entre outras, devem ser internadas preferencialmente em unidade de cuidados intensivos e iniciar insulina em perfusão endovenosa contínua. A utilização de perfusão endovenosa nas restantes unidades reveste-se de algumas dificuldades, defendendo alguns autores a sua utilização somente em unidades de cuidados intensivos ou na possibilidade de se dispor de vigilância constante do doente. Independentemente do esquema terapêutico utilizado é necessária a monitorização cuidadosa do estado clínico e bioquímico do doente. A determinação da glicemia capilar à cabeceira do doente deve ser realizada a cada hora.

A resistência insulínica é um facto universal na cetoacidose devido ao aumento das hormonas da contra-regulação. Como resultado, são necessárias doses muito mais elevadas de insulina durante o primeiro dia de cetoacidose⁴.

Classicamente, a descida da glicemia constitui o ob-

Quadro 2 - Esquema de insulino-terapia^{1,2}

1. A dose inicial de insulina deve ser entre 0,3 a 0,4 U/kg e administrada metade sob a forma de bólus endovenoso e metade sob a forma intramuscular ou subcutânea. Se for decidida a perfusão endovenosa, pode-se prescindir desta dose
2. Se o doente se encontrar numa unidade de cuidados intensivos, é recomendada a administração de insulina em perfusão contínua. Esta dose situa-se entre as 5 e as 7 U por hora
3. Na impossibilidade de manter uma vigilância estrita do doente, deve optar-se por administrar 5 a 7 U de insulina em cada hora, por via subcutânea ou intramuscular

jectivo inicial no tratamento da cetoacidose. Defende-se a descida da glicemia em aproximadamente 75 a 100 mg/dl/hora, e sempre que tal objectivo não seja atingido o ritmo de administração de insulina deve ser aumentado⁴.

Actualmente, a normalização do pH e da bicarbonatemia constitui o objectivo mais relevante. Deste modo, se, ao fim de duas horas de tratamento, o nível de bicarbonato sérico não subir ou o *anion gap* não diminuir, a dose de insulina deve ser duplicada^{3,12}.

A correcção da cetonemia e da acidemia demora cerca do dobro do tempo necessário à correcção da glicemia². Neste sentido, a administração de insulina deve ser mantida para inibir a cetogénese, mesmo se a glicemia for normal. Para prevenir a hipoglicemia, utilizam-se os solutos dextrosados sempre que a glicemia for inferior a 250 mg/dl. Em alguns doentes, é necessário a perfusão de dextrose a 10%^{4,12}.

Os protocolos de baixas doses de insulina proporcionam níveis de insulina fisiológicos. No entanto, devido à curta vida plasmática da insulina, a sua administração não deve ser suspensa bruscamente, principalmente quando a via endovenosa é utilizada. Quando o nível de bicarbonato for superior a 16 mEq/dl e o *anion gap* inferior a 16 mEq o ritmo de administração de insulina deve ser reduzido para metade¹².

Nos doentes que se mantêm em dieta zero, apesar de não se encontrarem em cetoacidose, a perfusão de soro dextrosado deve ser mantida e as glicemias capilares determinadas cada quatro horas. A insulina deve ser de absorção rápida e por via subcutânea, de acordo com o valor da glicemia determinados.

Quando o doente apresenta via oral eficaz, a perfusão endovenosa pode ser suspensa. O doente inicia uma dieta polifracionada para diabéticos, com 150 a 200 g de glúcidos. A glicemia capilar deve ser determinada

antes ou após a refeição, e a insulina rápida administrada de acordo com os valores obtidos². A insulina NPH deve ser iniciada antes do pequeno-almoço e antes do jantar. O valor a administrar depende do valor de insulina que fazia em ambulatório ou da insulina administrada durante o tratamento da cetoacidose. Reajustes de dosagem e de esquema de administração são realizados posteriormente.

Complicações

A hipoglicemia, a hipocaliemia e a hipofosfatemia são possíveis complicações decorrentes da terapêutica da cetoacidose. O edema cerebral, o síndrome de dificuldade respiratória do adulto (ARDS) e a acidose metabólica hiperclorêmica são, também, complicações da terapêutica intempestiva da cetoacidose.

Edema cerebral

O edema cerebral e posterior herniação das amígdalas constitui uma complicação potencialmente fatal do tratamento da cetoacidose. Embora a clínica de edema cerebral possa ocorrer em adultos jovens, a maior parte dos casos ocorre em crianças e adolescentes^{7,30}. Estudos electroencefalográficos e imagiológicos seriados demonstraram a elevada frequência de edema cerebral subclínico durante as primeiras vinte e quatro horas de tratamento^{7,31,32}.

O quadro clínico é de instalação súbita e imprevisível. O doente, usualmente criança, encontra-se a recuperar da cetoacidose quando refere cefaleias seguidas de alteração do estado de consciência, papiledema, hipertensão, bradicardia e pupilas midriáticas. Alguns doentes desenvolvem diabetes insípida^{3,7}.

A incidência estimada nas crianças é de 0,7 a 1,0 episódios por cada 100 cetoacidoses. A mortalidade é de 70% e a recuperação sem sequelas ocorre em apenas 7 a 14% dos casos³.

A fisiopatologia é pouco conhecida. Os factores de risco incluem a diabetes inaugural, a cetoacidose de longa duração e a descida exagerada da osmolaridade sérica durante o tratamento³.

O estado hiperosmolar conduz à perda de água do espaço intracelular. Este efeito é, no sistema nervoso central, atenuado pela produção de "osmóis idiogénicos" que permitem a manutenção do equilíbrio entre os compartimentos. Quando a osmolaridade plasmática é reduzida abruptamente pela infusão de solutos hipotónicos, verifica-se a entrada de água para o espaço intracelular, aparecendo os sinais de edema cerebral^{2,3,7}. O aumento da secreção de vasopressina, que ocorre habitualmente na cetoacidose, acelera este processo³³.

Alguns autores defendem a presença de factores precipitantes, como a administração excessiva de soros, o uso de solutos hipotónicos e o uso de bicarbonato. No entanto, não foi possível provar a intervenção de qualquer deles na génese do edema cerebral^{30,34}.

Na presença de alguma alteração do exame neurológico, durante o tratamento da cetoacidose, o diagnóstico de edema cerebral deve ser assumido. A perfusão de manitol na dose de um a duas gramas por quilograma de peso corporal deve ser iniciada de imediato, mesmo sem confirmação imagiológica. De notar que do tempo mediado entre o início da sintomatologia e o início da terapêutica depende o sucesso do tratamento. Por outro lado, se a suspeita se verificar incorrecta, a perfusão de manitol apenas atrasa ligeiramente a recuperação da cetoacidose. A terapêutica de reposição hídrica deverá ser reiniciada a um ritmo mais lento^{8,30}.

Síndrome de dificuldade respiratória do adulto (ARDS)

O edema agudo do pulmão não cardiogénico é uma das complicações potencialmente fatais do tratamento de cetoacidose diabética.

A pressão osmótica encontra-se inicialmente aumentada nos doentes com cetoacidose devido a maior perda de água em relação aos iões. Na reidratação, a pressão osmótica decresce progressivamente para valores inferiores aos dos indivíduos saudáveis. A este efeito adiciona-se a descida progressiva da PaO₂ e a subida do gradiente alveolo-capilar. Na maioria dos doentes, estas alterações são assintomáticas, mas um pequeno número progride para ARDS, sobretudo os doentes com idade avançada e patologia cardíaca concomitante^{2,35,36}.

Acidose metabólica hiperclorémica

Múltiplos estudos demonstraram a presença de acidose metabólica com relativa hiperclorémia após a resolução da cetoacidose. Esta acidose não tem efeitos clínicos adversos e é corrigida gradualmente nos dias seguintes pela excreção renal de valências ácidas.

Grandes quantidades de cetoanións são excretados durante a cetoacidose. Desta perda resulta uma quantidade insuficiente de cetoanións para corrigir a acidose metabólica durante o metabolismo dos corpos cetónicos mediada pela insulina.

Outros mecanismos que contribuem para a acidose hiperclorémica incluem a infusão de soros contendo quantidades de cloro superiores às plasmáticas, expansão da volemia com soros com bicarbonato e o consumo intracelular de bicarbonato durante a correcção da cetoacidose^{2,3}.

Bibliografia

1. Kitabchi A, Fisher J, Murphy M, Rumbak M. Diabetic Ketoacidosis and the Hyperglycemic, Hyperosmolar NonKetotic State. In: Kahn CR, Weir GC, editors. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994: 738-770.
2. Kitabchi AE, Wall BM. Diabetic ketoacidosis. *Med Clin North Am* 1995; 79: 9-37.
3. Lebovitz HE. Diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1995; 345: 767-772.
4. Cefalu WT. Diabetic ketoacidosis. *Crit Care Clin* 1991; 7: 89-108.
5. Hamblin PS, Topliss DJ, Chosich N, Lording DW, Stockigt JR. Deaths associated with diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. 1973-1988. *Med J Aust* 1989; 151: 439,441-2,444.
6. Basu A, Close CF, Jenkins D, Krentz AJ, Natrass M, Wright AD. Persisting mortality in diabetic ketoacidosis. *Diabet Med* 1993; 10: 282-284.
7. Kecskes SA. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40:355-363.
8. Ellis EN. Concepts of fluid therapy in diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic nonketotic coma. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37:313-321.
9. Hotta SS, Adams D. Reassessment of external insulin infusion pumps. *Health Technol Assess Rep* 1990; 1-9.
10. Pehuet-Figori M, Assan R. Acidocétose diabétique. In: Tchobroutsky G, Slama G, Assan R, Freychet P, editors. *Traité de diabétologie*. Paris: Éditions Pradel, 1990: 400-413.
11. Sanson TH, Levine SN. Management of diabetic ketoacidosis. *Drugs* 1989; 38: 289-300.
12. Fish LH. Diabetic ketoacidosis. Treatment strategies to avoid complications. *Postgrad Med* 1994; 96: 75-85.
13. Israel RS. Diabetic ketoacidosis. *Emerg Med Clin North Am* 1989; 7: 859-871.
14. Walker M, Marshall SM, Alberti KG. Clinical aspects of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5:651-663.
15. Jenkins D, Close CF, Krentz AJ, Natrass M, Wright AD. Euglycaemic diabetic ketoacidosis: does it exist? *Acta Diabetol* 1993; 30: 251-253.
16. Adrogue HJ, Barrero J, Eknoyan G. Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. Use in patients without extreme volume deficit. *JAMA* 1989; 262: 2108-2113.
17. Leventhal RI, Goldman JM. Immediate plasma potassium levels in treating diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1501-1502.
18. Bohannon NJ. Large phosphate shifts with treatment for hyperglycemia. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1423-1425.
19. Clerbaux T, Reynaert M, Willems E, Frans A. Effect of phosphate on oxygen-hemoglobin affinity, diphosphoglycerate and blood gases during recovery from diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med* 1989; 15: 495-498.
20. McLaughlin ML, Kassirer JP. Rational treatment of acid-base disorders. *Drugs* 1990; 39: 841-855.
21. Okuda Y, Adrogue HJ, Field JB, Nohara H, Yamashita K. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 314-320.
22. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986; 836-840.
23. Kearns T, Wolfson AB. Metabolic acidosis. *Emerg Med Clin North Am* 1989; 7: 823-835.
24. Luzi L, Barrett EJ, Groop LC, Ferrannini E, DeFronzo RA. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1988; 37: 1470-1477.
25. Krentz AJ, Hale PJ, Singh BM, Natrass M. The effect of glucose and insulin infusion on the fall of ketone bodies during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med* 1989; 6: 31-36.
26. Kitabchi AE. Low-dose insulin therapy in diabetic ketoacidosis: fact or fiction? *Diabetes Metab Rev* 1989; 5: 337-363.
27. Fisher JN, Shahshahni MN, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: Low-dose therapy by various routes. *N Engl J Med* 1977; 238-241.
28. Lindsay R, Bolte RG. The use of an insulin bolus in low-dose insulin infusion for pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care* 1989; 5: 77-79.
29. Sacks HR, Shahshahani M, Kitabchi AE et al. Similar responsiveness of diabetic ketoacidosis to low-dose insulin by intramuscular injection and albumin-free infusion. *Ann Intern Med* 1979; 36-42.
30. Rosenbloom AL. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1990; 13: 22-33.
31. Hoffman WH, Pluta RM, Fisher AQ, Wagner MB, Yanovski JA. Transcranial Doppler ultrasound assessment of intracranial hemodynamics in children with diabetic ketoacidosis. *J Clin Ultrasound* 1995; 23: 517-523.
32. Krane EJ, Rockoff MA, Wallman JK, Wolfsdorf JI. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1985; 1147-1151.
33. Duck SC, Wyatt DT. Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 1988; 113: 10-14.
34. Mel JM, Werther GA. Incidence and outcome of diabetic cerebral oedema in childhood: are there predictors? *J Paediatr Child Health* 1995; 31: 17-20.
35. Hansen LA, Prakash UB, Colby TV. Pulmonary complications in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 791-799.
36. Laggner AN, Lenz K, Kleinberger G, Sommer G, Druml W, Schneeweiss B. Influence of fluid replacement on extravascular lung water (EVLW) in patients with diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med* 1988; 14: 201-205.