

Cetoacidose Diabética na Gravidez

Diabetic Ketoacidosis in Pregnancy

B. Abreu¹, N. Amaral², N. Pereira², E. Dias², S. Pratas³, C. Veríssimo⁴

1- Interna da especialidade de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

2- Assistente da especialidade de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

3- Assistente da especialidade de Endocrinologia do Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

4- Director de Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

Resumo

A cetoacidose diabética é uma disfunção metabólica grave causada pela deficiência relativa ou absoluta de insulina associada a uma atividade aumentada das hormonas contra reguladoras. Apesar de rara durante a gravidez, a cetoacidose diabética tem efeitos maternos e fetais deletérios. As várias alterações fisiopatológicas inerentes ao estado gravídico propiciam um estado diabetogénico, como resultado do aumento da resistência periférica à ação da insulina principalmente no 2º e 3º trimestre. Apesar da maioria dos sinais e sintomas da cetoacidose diabética ser similar em mulheres grávidas e não grávidas, a gravidade é maior nas primeiras pelo que o diagnóstico atempado é crucial para um desfecho materno e fetal favorável. Pelas implicações da cetoacidose diabética no binómio materno-fetal, descrevemos um caso típico de cetoacidose diabética na gravidez, enquadrando os diferentes achados na fisiopatologia base desta complicação.

Palavras-chave: cetoacidose, gravidez, complicações, vigilância.

Abstract

Diabetic ketoacidosis is a serious metabolic dysfunction caused by relative or absolute deficiency of insulin associated with an increased activity of counter regulatory hormones. The occurrence of diabetic ketoacidosis in pregnancy is rare but compromises both the fetus and the mother. Changes during pregnancy, such as increased insulin resistance, predispose the pregnant patient to ketoacidosis. It usually occurs in the later stages of pregnancy, during the second or third trimester, when insulin resistance is at its peak. Presenting symptoms of ketoacidosis in pregnant women are generally the same as in non-pregnant patients, but with aggressive onset. Early diagnosis can prevent negative consequences for the mother and the fetus.

This article illustrates a typical case of diabetic ketoacidosis in pregnancy and reviews the literature to provide an insight into its pathophysiology.

Keywords: ketoacidosis, pregnancy, complication, follow-up.

> INTRODUÇÃO

A Cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação aguda da Diabetes caracterizada por hiperglicemia, acidose metabólica e cetose. [1,4] Acomete maioritariamente pacientes com Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1) [2,7] sendo geralmente precipitada por condições infecciosas, uso inadequado de insulina, má adesão terapêutica ou desconhecimento do diagnóstico de diabetes.

Apesar de ser uma condição rara na gravidez, a CAD constitui uma emergência médica com impacto significativo na morbimortalidade materno-fetal. Embora classicamente associada à DM1, vários têm sido os relatos de casos ocorrido na Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2)

e Diabetes gestacional (DG). As alterações fisiológicas da gravidez que condicionam resistência periférica à acção de insulina associada à deficiente produção de insulina característica da DM tipo 1 pode precipitar um estado hiperglicémico com prejuízo da saúde fetal. Um ambiente metabólico anormal pode assim, associar-se a abortos espontâneos, malformações fetais, hidrâmnios, parto pré-termo, macrossomia ou mesmo a morte fetal.

Descrevemos em seguida um caso de uma doente do sexo feminino que desenvolveu às 29 semanas de gestação um quadro inaugural de CAD no contexto de DG e cujo impacto fetal foi fatal.

> DESCRIÇÃO DO CASO

Grávida de 19 anos, caucasiana, nulípara, sem antecedentes obstétricos, pessoais ou familiares relevantes.

Iniciou vigilância da gravidez nos cuidados de saúde primários, onde se manteve até às 22 semanas de gesta-

CORRESPONDÊNCIA

Bruna Patrícia Martins de Abreu

Rua Mamadu Sissé nº378 7ª

1800-244 Lisboa

Tlm.: +351 966 403 774

E-mail: bruna.abreu@hbeatrizangelo.pt ou bruna.fcml@gmail.com

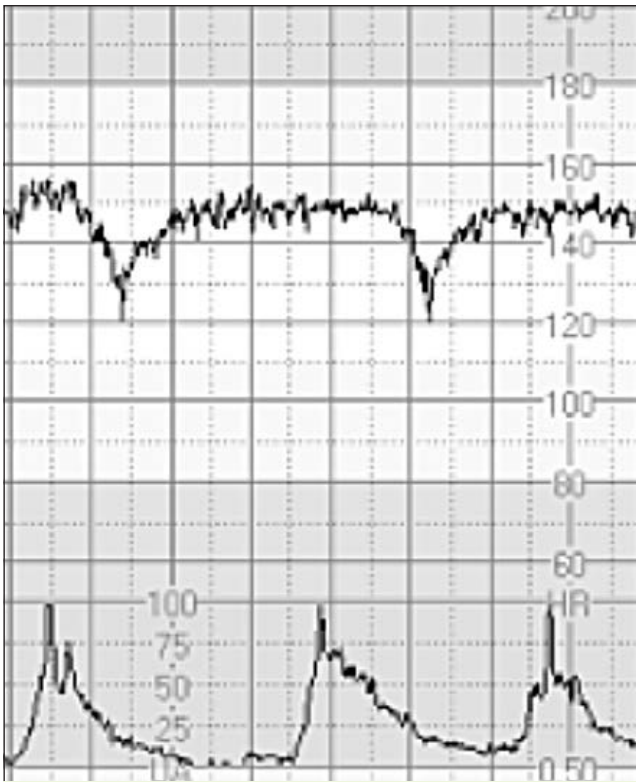


Figura 1 - Traçado cardiográfico durante a fase aguda da cetoacidose diabética: observam-se contracções uterinas regulares, baixa variabilidade na frequência cardíaca fetal e desacelerações tardias.

ção, altura em que foi referenciada ao hospital pelo diagnóstico de DG (prova de tolerância à glicose oral de 75g: 0h-117mg/dl; 60' 257mg/dl; 120' 261mg/dl).

Das rotinas laboratoriais efectuadas até então, destacava-se uma glicemia em jejum do 1º trimestre de 104g/dl, não valorizada.

Neste contexto, a utente foi instruída a realizar automonitorização glicémica e dieta durante uma semana, tendo ficado com consulta marcada para reavaliação posterior.

Constatou-se a não comparência da utente à consulta referida, bem como as demais consultas agendadas (Endocrinologia, Nutrição).

Às 29 semanas de gestação recorreu ao Serviço de Urgência por quadro de vómitos persistentes, referindo polidipsia, poliúria e alterações da visão com início nas duas semanas precedentes.

À entrada apresentava-se consciente (Glasgow de 15), com pele e mucosas desidratadas e hemodinamicamente estável. Não evidenciava outras alterações ao exame objectivo. Analiticamente destacava-se acidose metabólica (pH 7.26), HCO_3^- 14 mEq/L; cetonúria (++++), glicémia de 1415 mg/dl, creatinémia de 1,5g/dl e alterações electrolíticas (hipernatrémia de 140meq/dl; hi-

percaliémia de 5.6 meq/dl). Os parâmetros laboratoriais sugestivos de infecção foram negativos.

Foi admitida na Unidade de Cuidados Intensivos com o diagnóstico de cetoacidose diabética.

Perante o contexto clínico, foi iniciada fluidoterapia intensiva e insulina em perfusão com boa resposta clínica e laboratorial. Durante a estabilização do quadro clínico materno manteve-se vigilância fetal com cardiotocografia (traçado não reactivo – Figura 1). Ao 5º dia de internamento constatou-se morte fetal, tendo sido iniciada indução do trabalho do parto, após estabilização materna com expulsão de nado-morto com peso adequado para a idade gestacional (1865g). A puerpera teve alta ao 8º dia de internamento, sob insulino-terapia com orientação para a consulta de Endocrinologia onde fez investigação etiológica tendo em conta o quadro inaugural. Constatou-se uma hemoglobina glicada de 9.5% e a pesquisa de anticorpos anti-célula β e anti-insulina foi positiva para anticorpos anti-GAD (anti glutamato descarboxilase) o que permitiu o diagnóstico de DM1.

> COMENTÁRIO

A cetacidose diabética constitui uma das principais complicações da diabetes, sendo rara durante a gravidez. Estima-se que a sua incidência durante a gravidez seja de 0.5-3%,^[3] embora incidências mais elevadas tenham sido reportadas em diferentes estudos retrospectivos.^[7,8] Apesar de atingir maioritariamente pacientes com DM1, também poderá estabelecer-se em pacientes com DM2 ou com DG.^[7]

As adaptações fisiológicas durante a gravidez levam a um estado diabetogénico, resultado de uma aumento à resistência periférica à acção da insulina. A redução da sensibilidade a esta hormona aumenta com a idade gestacional, atingindo uma redução de 56% às 36 semanas.^[7] Estas modificações são atribuídas a vários factores humorais de origem materna e placentar, dos quais o mais importante é a produção de hormona lactogénica placentar. O aumento da sua produção a partir do 2º trimestre juntamente com os níveis séricos elevados de progesterona, cortisol e prolactina parece ter um papel determinante para a diminuição da sensibilidade a esta hormona.^[3,7]

Nas mulheres com alterações prévias no metabolismo insulínico, ocorre privação de glicose como metabolito energético principal face à acção inadequada da insulina a nível celular. Ocorre então um aumento da produção de hormonas contra-reguladoras (ex: glucagon, catecolaminas) com vista à produção de substratos que permitam manter o metabolismo celular. A nível hepá-

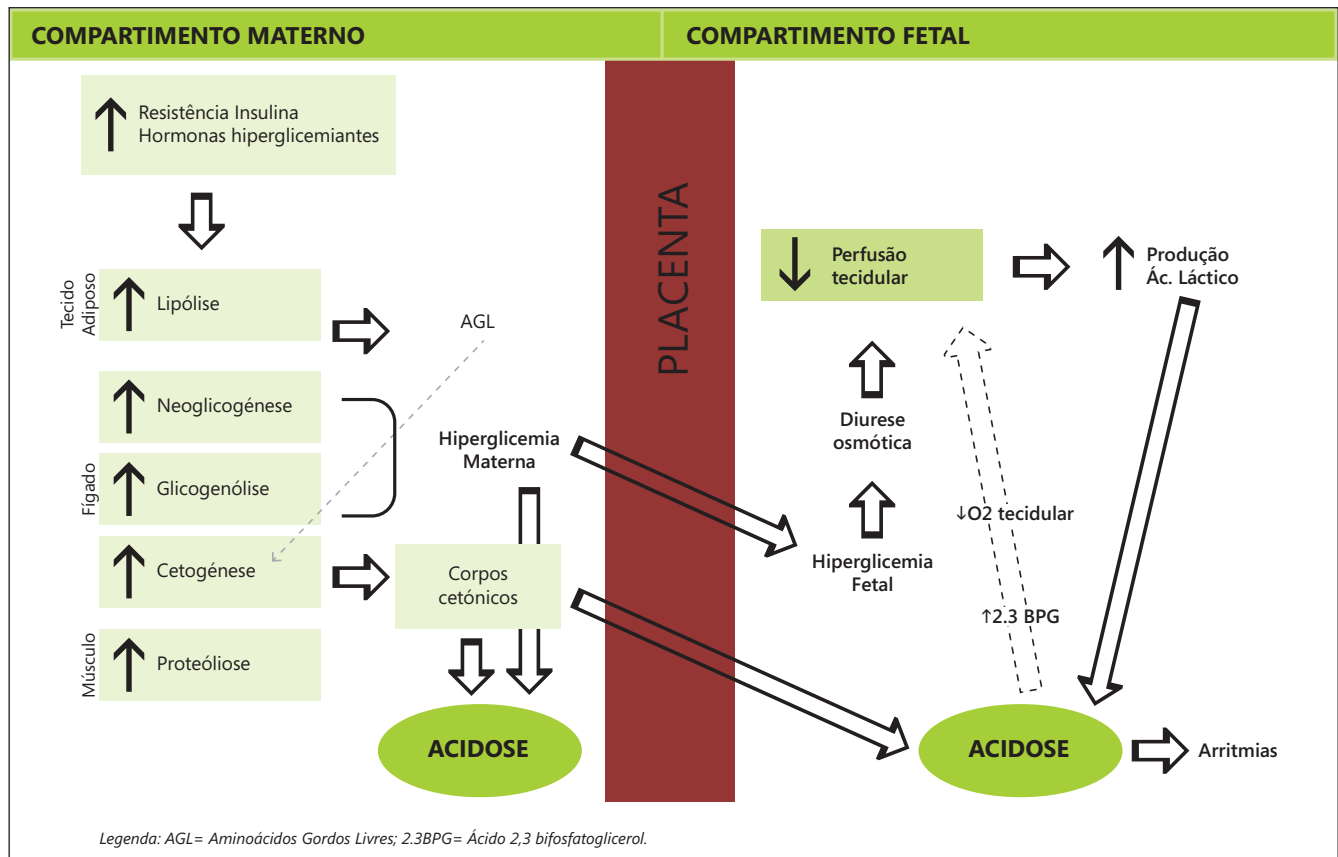


Figura 2 - Fisiopatologia da cetoacidose diabética e implicações maternas e fetais.

tico há activação da glicogenólise e neoglicogénese. Também se verifica, o aumento da cetogénese como resultado da maior disponibilidade de ácidos gordos livres resultantes do aumento da lipólise a nível do tecido adiposo (Figura 2). Face ao mencionado é fácil compreender que a incidência de CAD seja mais elevada no 2º e no 3º Trimestre (78-90%).^[7]

Porém, outros mecanismos tornam a gravidez um ambiente mais propício ao desenvolvimento de CAD: as náuseas e os vómitos bem como o aumento da frequência respiratória. O aumento da ventilação alveolar por minuto, leva a uma alcalose respiratória que é compensada por um aumento de excreção de bicarbonato a nível renal, levando a uma menor capacidade de adaptação do organismo à exposição de componentes ácidos como os corpos cetónicos.

A hiperglicemia materna poderá resultar em desidratação, hipotensão e falência de órgão-alvo. Os mecanismos pelos quais se desencadeia lesão fetal não são completamente conhecidos mas várias são as teorias propostas, sendo que todas têm em comum uma acentuada redução da perfusão útero-placentar e a instalação de uma ambiente hipoxemiante fetal (Figura 2) que

pode culminar em morte fetal. No entanto vários estudos comprovam que a reversão do quadro materno ocasiona reversão reflexa do quadro fetal. Tem ainda sido evocado, que os corpos cetónicos interferem com a mielinização e com o desenvolvimento de sinapses a nível cortical no cérebro fetal, pelo que recém-nascidos de mães com CAD têm um quociente de inteligência inferior.

Classicamente, a CAD define-se pela presença de hiperglicémia (>250mg/dl), acidose metabólica (pH<7.3 e bicarbonato sérico <15 mEq/L) e cetose (cetonémia e/ou cetonúria).^[1] No entanto, apesar dos sintomas e dos sinais clínicos e laboratoriais (Quadro I) serem similares a mulheres não grávidas, nestas têm sido descritos casos de CAD euglicémica, o primeiro dos quais em 1973 por Munro *et al.*^[9] A incidência de níveis normais de glicémia em grávidas com CAD é de 0.8-1.1%, no entanto não deverá ser descurada face ao efeito deletatório desta patologia no binómio materno-fetal.

A presença de complicações maternas e fetais depende da severidade do quadro bem como do tempo decorrente entre o diagnóstico e o tratamento. Apesar da taxa de mortalidade materna não superar o 1%, a taxa de

Quadro I - Sinais, sintomas e achados laboratoriais na grávida com CAD.

Sintomas	Sinais
<ul style="list-style-type: none"> • Poliúria; • Polidipsia; • Náuseas; • Vômitos; • Dor Abdominal; • Fraqueza; • Perda de peso. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperventilação; • Taquicardia; • Hipotensão; • Desidratação; • Desorientação; • Coma.
Achados Laboratoriais	
<ul style="list-style-type: none"> • Glicemia > 300 mg/dl; • pH sanguíneo < 7.3; • Bicarbonato sérico <15 mEq/L; • Gap Aniónico >12 mEq/L; • Cetonémia/cetonúria (principalmente ácido 3β hidroxibutirato); • Elevação dos níveis séricos de Creatinina e Ureia. 	

mortalidade fetal pode ascender aos 35%, pelo que a celeridade no diagnóstico/tratamento é crucial.^[8] No momento, nenhum dos meios de vigilância fetal permitem aferir quais os fetos que irão ter um desfecho desfavorável, no contexto de cetoacidose diabética. Apesar dos traçados cardiotocográficos de categoria III da ACOG serem frequentes não devem motivar nenhuma intervenção obstétrica até estabilização do quadro materno. Vários têm sido os factores desencadeantes apontados (Quadro II). Montoro *et al* sugerem que 40% das CAD se devem a uso inadequado de insulina, 20% a causa infecciosa e 30% a diagnóstico de diabetes não conhecido.^[11] Deste modo, é importante que os possíveis factores sejam considerados e descartados.

A prevenção com o aconselhamento pré-natal, o cumprimento dos critérios diagnósticos com referênciação célere ao hospital para que seja iniciado controlo metabólico em grávidas com diagnóstico prévio ou diabetes gestacional poderá minimizar esta complicação catastrófica. Mais difícil será prevenir a CAD em grávidas cujo diagnóstico de diabetes não é conhecido.

No entanto, as rotinas preconizadas para a vigilância da gravidez (glicémia em jejum do 1º Trimestre e Prova de

Quadro II - Factores desencadeantes de CAD em grávidas diabéticas.

Factores Desencadeantes
<ul style="list-style-type: none"> • Êmese • Infecção • Fármacos beta agonistas • Corticosteróides • Má adesão à terapêutica/uso inadequado • Mau controlo glicémico • Diabetes não conhecida

tolerância à glicose entre as 24-28 semanas)^[12] bem como uma história clínica completa despistando eventuais factores de risco (história familiar, história anterior de DG, obesidade e raça) podem sensibilizar o clínico para o diagnóstico de CAD quando os primeiros sintomas aparecem. Ter consciência que a diabetes materna, prévia ou gestacional, poderá ter impacto materno e fetal fatal é o primeiro passo na gestão activa da doença. Porém, é importante o conhecimento que mesmo na DG o impacto materno não se resume apenas à gravidez, podendo existir implicações futuras na saúde da mulher nomeadamente, um risco acrescido de desenvolver hiperglicemia intermédia, DM2 ou síndrome metabólica. <

BIBLIOGRAFIA

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006; 29: 2739-48.
2. Delaney MF, Zisman A. Diabetic Ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000; 29 (4): 683-705.
3. Carroll M, Yeomans ER. Diabetic Ketoacidosis in pregnancy. *Crit Care Med*. 2005; 33(10): 347-353.
4. Baha M, Sibai MD, Oscar A, Viteri MD. Diabetic Ketoacidosis in Pregnancy. *ACOG*. 2014; 123(1): 167-178.
5. Lufkin ES, Nelson RL, Hill LM, et al. An analysis of diabetic pregnancies at Mayo Clinic, 1950-79. *Diabet Care*. 1984; 7: 539-547.
6. Chauhan SP, Perry KG, McLaughlin BN, et al. Diabetic Ketoacidosis complicating pregnancy. *J Perinatol*. 1996; 16: 173-175.
7. Kamalakannan D, Baskar V, et al. Diabetic Ketoacidosis in pregnancy. *Postgrad Med J*. 2003; 79: 454-457.
8. Otsubo M, Shiozawa T, Kimura K, et al. Nonimmune "Fulminant" type 1 diabetes presenting with diabetic ketoacidosis during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2002; 99: 877-9.
9. Munro JF, Campbell IW, McCuish AC, Duncan LJ. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Br Med J*. 1973; 2: 578-80.
10. ACOG practice bulletin nº106: Nomenclature, interpretation, and general management principles, July 2006.
11. Montoro MN, Myers VP, Mestman JH, et al. Outcome of pregnancy in diabetic Ketoacidosis. *Am J Perinatol*. 1993; 10: 17-20.
12. Direcção Geral de Saúde, Exames Laboratoriais na gravidez de baixo risco. Circular Normativa nº 037/2011 de 30/09/2011 atualizada a 20/12/2013.