

Cetoacidose Diabética Euglicémica numa Grávida com COVID-19

Euglycemic Diabetic Ketoacidosis in a Pregnant Woman with COVID-19

F. Silva^{1,2}, A. Bucur², C. Pereira², C. Meneses Oliveira²

1 – Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar de Setúbal, EPE, Setúbal, Portugal.

2 – Serviço de Medicina Intensiva, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal.

Abstract

Cerca de 10% dos doentes com cetoacidose diabética apresentam-se com euglicémia, isto é, glicémias inferiores ou iguais a 250 mg/dl. A gravidez constitui uma das principais causas de cetoacidose diabética euglicémica. Os autores apresentam um caso clínico de uma grávida de 32 semanas com cetoacidose diabética euglicémica, no contexto de diabetes gestacional, infetada pelo SARS-CoV-2, internada no Serviço de Medicina Intensiva, com um desfecho favorável para a mãe e o feto. A propósito deste caso clínico, os autores apresentam uma breve revisão da literatura no que respeita aos mecanismos responsáveis pela cetoacidose diabética euglicémica, bem como no que se refere à importância da COVID-19 potencial indutora de insulinoresistência.

Keywords: diabetes *mellitus*; cetoacidose diabética; gravidez; insulinoresistência, SARS-CoV-2; COVID-19

Resumo

About 10% of patients with diabetic ketoacidosis present with euglycaemia, blood glucose levels less than or equal to 250 mg/dl. Pregnancy is one of the main causes of euglycemic diabetic ketoacidosis. The authors present a clinical case of a 32-week pregnant woman with euglycemic diabetic ketoacidosis, in the context of gestational diabetes, infected by SARS-CoV-2, hospitalized in the Intensive Care Service, with a favorable outcome for the mother and fetus. Regarding this clinical case, the authors present a brief review of the literature regarding the mechanisms responsible for euglycemic diabetic ketoacidosis, as well as the importance of COVID-19 as a potential factor of insulin resistance.

Palavras-chave: diabetes *mellitus*; diabetic ketoacidosis; pregnancy; insulin resistance; SARS-CoV-2; COVID-19

> INTRODUÇÃO

A cetoacidose diabética (CaD) caracteriza-se pela tríade aumento sérico de corpos cetónicos, acidose metabólica (pH inferior a 7,3, HCO₃ inferior a 15 mEq/dL com aumento do hiato aniónico) e hiperglicemia (glicémia acima de 250 mg/dl). Observa-se tipicamente em doentes com diabetes *mellitus* tipo 1, mas pode ocorrer em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 ou diabetes gestacional. Nestes dois últimos casos associa-se habitual-

mente à existência de intercorrências precipitantes como, por exemplo, uma infeção. ⁽¹⁻⁴⁾

Em cerca de 10% dos doentes a CaD é euglicémica, ⁽¹⁾ caracterizando-se por acidose metabólica, aumento da concentração de corpos cetónicos, com glicémia menor ou igual a 250 mg/dl. ^(1, 3, 5) A CaD euglicémica foi primariamente descrita por Munro *et al.* em 1972 e já nesta altura foi apresentada como sendo mais frequente em grávidas. ⁽¹⁾

A carência de insulina estimula o aumento das hormonas de contra-regulação (glucagon, cortisol, catecolaminas) que promovem hiperglicemia. No entanto, dado que o transporte transmembrana de glicose depende da insulina, sem esta a glicose não é utilizada nos tecidos periféricos. Assiste-se a um aumento da lipólise e da formação de corpos cetónicos no fígado (acetoacetato e β hidroxibutirato) contribuindo para a acidose metabólica e a um aumento da glicogenólise e gluconeogénese, com hiperglicemia e diurese osmótica, com desidratação e perda de electrólitos (como o potássio). ^(1, 3, 6)

CORRESPONDÊNCIA/CORRESPONDENCE

Filipa Silva
Rua Camilo Castelo Branco, Aptd. 140
Setúbal
Portugal
Móvel/Mobile: + 0351965462961
E-mail: filipa.silva@campus.ul.pt

A gravidez é uma das principais causas de cetoacidose diabética euglicémica. ^(2, 7) As adaptações fisiológicas durante a gravidez conduzem a um estado diabetogénico, que resulta do aumento da insulinoresistência. Estas modificações são atribuídas a vários fatores de origem materna e fetal, dos quais se destacam a ação da hormona lactogénica placentar, cuja produção aumenta a partir do 2º trimestre, bem como o aumento de progesterona, cortisol e prolactina. Outro importante fator da unidade feto-placentária é o consumo de glicose, fundamental para o crescimento anabólico do feto, que promove concomitantemente catabolismo materno e consequente utilização de corpos cetónicos como fonte energética. ^(3, 4, 7-9) Na mãe, o aumento em 60% da taxa de filtração glomerular bem como a alcalose respiratória promovem o aumento da excreção urinária de bicarbonato com agravamento da acidose. ^(4, 7, 8)

Os autores descrevem o caso de uma mulher com quadro inaugural de cetoacidose diabética euglicémica no contexto de diabetes gestacional e infeção por SARS-CoV-2, com desfecho favorável, no qual o diagnóstico célere e a intervenção terapêutica atempada minimizaram o impacto para a saúde materna e fetal. Na discussão fazem uma breve revisão desta apresentação de cetoacidose diabética.

> DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Os autores descrevem o caso de uma mulher de 27 anos, natural da Guiné-Bissau e a residir em Portugal, índice obstétrico 1001, grávida de 32 semanas, com seguimento irregular em consulta pelo seu Médico de Família e uma gravidez não vigiada. Refere a existência de uma gravidez prévia que decorreu sem intercorrências. Não tem antecedentes pessoais conhecidos, nomeadamente diabetes *mellitus*.

Recorre ao Serviço de Urgência por tosse seca com 3 dias de evolução à qual se associou, nas 12 horas prévias, febre com temperatura axilar de 38,2°C e acessos de tosse com dor retroesternal do tipo pleurítico, que impediram a grávida de se alimentar e hidratar. Sem outras queixas.

Na admissão apresenta-se com abertura ocular espontânea, resposta verbal orientada e reposta motora ao comando solicitado (Glasgow de 15), polipneica com saturação periférica de oxigénio (SatO₂) de 95% sem oxigenoterapia suplementar e hemodinamicamente estável.

Os resultados dos exames complementares de diagnóstico encontram-se descritos no Quadro I. Gasome-

tricamente observa-se acidose metabólica com hiato aniónico aumentado, sem hiperlactacidémia e com euglicémia, à qual se associa uma cetonémia compatível com quadro de cetoacidose diabética euglicémica, no contexto de diabetes gestacional. Neste contexto, foi iniciada terapêutica com insulina endovenosa em perfusão, soro dextrosado a 5% em água e cloreto de potássio endovenoso, com o objectivo de manter o adequado controlo metabólico e otimização do controlo da caliémia. Concomitantemente salienta-se o aumento dos parâmetros inflamatórios (Quadro I). A telerradiografia de tórax realizada na admissão (Figura 1) apresenta hipotransparência bibasal, principalmente nos dois terços inferiores, apesar da difícil valorização face à presença de volumoso tecido mamário. Neste contexto, atendendo à apresentação clínica, aumento de parâmetros inflamatórios e alterações radiológicas, mesmo sem evidência de insuficiência respiratória, foi assumida infeção respiratória e iniciada antibioterapia empírica com Amoxicilina Ácido Clavulânico e Azitromicina. Embora solicitado na admissão o resultado da RT-PCR para SARS-CoV-2 apenas foi conhecido mais tarde tendo-se revelado positivo, pelo que, foi admitido o diagnóstico de Pneumonia por infeção SARS-CoV-2.

A grávida foi observada pela Obstetrícia que documentou a ausência de sinais de sofrimento fetal, tendo iniciado corticoterapia, de acordo com o protocolo de maturação pulmonar fetal do hospital.

No Serviço de Urgência a grávida evoluiu com insuficiência respiratória tipo 1, com necessidade de incremento de oxigenoterapia suplementar, em cerca de 12 horas, até uma fração inspirada de oxigénio (FiO₂) de 40%. Considerando que se encontrava no terceiro dia de doença (início da fase de ativação da cascata inflamatória), e que o agravamento clínico não se podia excluir, podendo carecer de eventual incremento de suporte respiratório (com as particularidades inerentes à própria gravidez), foi admitida no Serviço de Medicina Intensiva (SMI) com nível II.

Durante o internamento no SMI foi mantida a terapêutica dirigida para o adequado controlo metabólico do quadro de cetoacidose diabética euglicémica. A perfusão de insulina foi descontinuada após instituição de insulina subcutânea e via oral assegurada, no entanto, verificou-se recorrência de cetoacidose com necessidade de reintrodução de insulina em perfusão. O adequado controlo metabólico apenas foi atingido ao quarto dia de internamento.

Durante o internamento no SMI observou-se melhoria

dos acessos de tosse e apirexia, foi possível reduzir o aporte de oxigénio suplementar para FiO₂ de 35%, mantendo PaO₂ de 88 mmHg e PaCO₂ de 36 mmHg (Quadro I). Analiticamente observou-se melhoria dos parâmetros inflamatórios, sem leucocitose, neutrofilia

ou linfopenia, com PCR de 0,32 mg/dL e PCT de 0,12 ng/dL (Quadro I), tendo cumprido 7 dias de antibioticoterapia anteriormente referida.

Face à evolução clínica favorável, a grávida foi transferida para a enfermaria. Na enfermaria manteve a melho-

Quadro I - Resultados dos principais exames complementares de diagnóstico solicitados desde a admissão até à alta hospitalar.

Exame Complementar de Diagnóstico	Admissão no SU	1º dia de internamento hospitalar e de internamento no SMI	5º dia de internamento hospitalar e de internamento no SMI (data da transferência para a enfermaria)	10º dia de internamento hospitalar e 5º dia de internamento na enfermaria (data da alta hospitalar)	
Análises	Hemoglobina	13,3 g/dL	12,2 g/dL	10,5 g/dL	11,3 g/dL
	Leucócitos	13,680 x 10 ⁹ /L	16,390 x 10 ⁹ /L	6,170 x 10 ⁹ /L	9,760 x 10 ⁹ /L
	Neutrófilos	82,10%	84,60%	58,90%	79,60%
	Linfócitos	1,380 x 10 ⁹ /L	1,340 x 10 ⁹ /L	1,690 x 10 ⁹ /L	1.230 x 10 ⁹ /L
	Proteína C reactiva (PCR)	10,32 mg/dL	13,7 mg/dL	0,32 mg/dL	0,11 mg/dL
	Procalcitonina (PCT)	0,24 ng/dL	–	0,12 ng/mL	0,09 ng/mL
	Exame sumário de urina	Sem alterações	–	–	–
	Glicémia em jejum	110 mg/dL	–	–	–
	HbA1c	5,80%	–	–	–
Gasometria arterial	pH	7,32	7,32	7,43	7,47
	PaCO ₂	25 mmHg	24 mmHg	36 mmHg	35 mmHg
	PaO ₂	82 mmHg	96 mmHg	88 mmHg	100 mmHg
	HCO ₃ ⁻	12,4 mmol/L	12,4 mmol/L	23 mmol/L	23 mmol/L
	Lactatos	0,8 mmol/L	0,8 mmol/L	0,5 mmol/L	1,0 mmol/L
	Hiato aniónico	20 mEq/L	17,6 mEq/L	11 mEq/L	12 mEq/L
	Sódio	128 mmol/L	128 mmol/L	141 mmol/L	140 mmol/L
	Potássio	3,4 mmol/L	3,4 mmol/L	4,3 mmol/L	4,3 mmol/L
Cloreto	98 mmol/L	98 mmol/L	107 mmol/L	105 mmol/L	
Corpos cetónicos	Cetonémia	4,9 mmol/L	–	0,0 mmol/L	–
Serologias	Influenza A e B	Negativos	–	–	–
	VIH 1 e 2	Negativos	–	–	–
	Antigénio HBs, Anticorpo anti-HBc e Anticorpo anti-HBs	Negativos	–	–	–
	Anticorpo anti-VHC	Negativo	–	–	–
Anti-genúrias	<i>Legionella pneumophila</i>	Negativo	–	–	–
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Negativo	–	–	–

Legenda: VIH = vírus da imunodeficiência humana; HB = hepatite B; VHC = vírus da hepatite C; SMI = Serviço de Medicina Intensiva.

ria gradual encontrando-se assintomática, sem necessidade de oxigenoterapia suplementar mantendo PaO₂ de 100 mmHg e PaCO₂ 35 mmHg. Foi avaliada pela Obstetrícia que confirmou o bem-estar fetal. Após dois resultados de RT-PCR para SARS-CoV-2 negativos, a grávida teve alta hospitalar, tendo recebido aconselhamento nutricional e indicação para cumprir terapêutica com metformina 1000 mg/dia repartidos em duas tomas diárias. A gravidez manteve boa evolução, não se verificou restrição do crescimento intrauterino. O parto foi de termo às 37 semanas, eutócico, encontrando-se o feto com apresentação cefálica. Não houve intercorrências. Ao nascer o feto apresentava 3,350 kg e 50 cm de comprimento.

> DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Num doente que se apresenta com critérios de CaD o diagnóstico é linear, no entanto, o facto de o doente se apresentar euglicémico pode atrasar o diagnóstico correto e a instituição de terapêutica, adequada e atempadamente. Quando ocorre um défice no aporte de hidratos de carbono pode observar-se cetose com manutenção de normoglicemia. São disso exemplo a anorexia, o jejum e o alcoolismo.⁽⁷⁾ Outras etiologias conhecidas de CaD euglicémica incluem a gravidez, pancreatite, sépsis, doença hepática crónica, terapêutica com inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 (SGLT2i) e a utilização de bombas de insulina.^(1, 7)

Os fármacos SGLT2i bloqueiam a ação do receptor SGLT2 no túbulo contornado proximal, reduzindo em 90% a absorção de glicose, com consequente glicosúria e euglicémia, o que explica que 70% das cetoacidoses diabéticas nos doentes medicados com fármacos deste grupo sejam euglicémicas.⁽¹⁾

No tratamento da CaD euglicémica os três pilares chave mantêm-se, isto é, ressuscitação com recurso a fluidos, reposição de electrólitos e administração de insulina por via intravenosa. No entanto, na CaD euglicémica é fundamental introduzir um soro dextrosado desde o início do tratamento e nos doentes medicados com fármacos inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2 (SGLT2i), como a glicosúria pode persistir durante dias, a fluidoterapia deve prolongar-se mesmo após ter sido restabelecida a via oral.^(1, 9, 10)

A doença grave COVID-19 acompanha-se de aumento significativo de marcadores inflamatórios, tais como a IL-6 e TNF- α , igualmente elevados na CaD. O TNF- α parece ter capacidade de promover insulinoresistência sistémica e lesão das células- β .^(1, 6) Estudos recentes têm

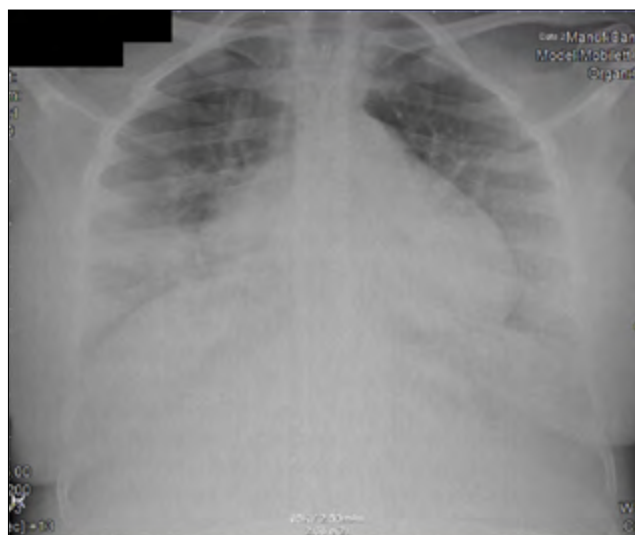


Figura 1 - Telerradiografia de tórax realizada na admissão hospitalar: apesar de mal inspirada observa-se hipotransparência bibasal, principalmente nos dois terços inferiores, de difícil valorização dada a presença de volumoso tecido mamário.

mostrado que no doente crítico COVID-19 aparentemente existe maior necessidade de insulino terapia (mais de 4 unidades/kg/dia). A doença COVID-19 por si só parece ser indutora de insulinoresistência, o que explica em parte, a fraca resposta à terapêutica *standard* nos doentes com CaD.⁽¹⁰⁾

Neste caso, a infeção por SARS-CoV-2, associada à diabetes gestacional, poderá ter tido um papel indutor de insulinoresistência, embora este achado careça de confirmação e da realização de estudos no futuro que ajudem a compreender o verdadeiro impacto da COVID-19 na CaD. Este efeito de insulinoresistência poderá explicar a maior dificuldade de controlo metabólico nesta grávida, com recorrência da cetoacidose diabética euglicémica e atraso no adequado controlo metabólico.

No que diz respeito à cetoacidose diabética euglicémica, a presença de complicações maternas e fetais depende da gravidade do quadro, bem como do tempo decorrido entre o diagnóstico e o tratamento. No caso descrito, a celeridade no diagnóstico e instituição precoce de tratamento foram fundamentais para garantir um desfecho favorável para a mãe e o feto.

Ter presentes os critérios de diagnóstico de CaD euglicémica é o primeiro passo na gestão ativa da doença. É importante ter conhecimento que a diabetes gestacional representa risco acrescido de macrossomia fetal, com maior risco de obesidade infantil e diabetes *mellitus* tipo 2 precoce. Para além do impacto para a saúde da mãe, podem existir implicações no futuro para a saú-

de da mulher, nomeadamente no risco aumentado de diabetes *mellitus* tipo 2 e de síndrome metabólica. <

Conflitos de interesses/Conflicts of Interest:

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho/*The authors declare that there are no conflicts of interest concerning this work.*

Patrocínios/Sponsorships:

Os autores declaram a inexistência de patrocínios para a realização do presente trabalho/*The authors declare the inexistence of sponsorships for this work.*

BIBLIOGRAFIA

1. Palermo N, Sadhu A, McDonnell M. Diabetic Ketoacidosis in COVID-19: Unique Concerns and Considerations. *J Clin Endocrinol Metab.* August 2020; 105(8): 1-11.
2. Modi A, Agrawal A, Morgan F. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Review. *Curr Diabetes Rev.* 2017; 13(3): 315-321.
3. Muppidi V, Meegada S, Challa T, Siddamreddy S, Samal S. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis in a Young Pregnant Woman Precipitated by Urinary Tract Infection. *Cureus.* 2020 Mar 19; 12(3): e7331.
4. Abreu B, Amaral N, Pereira N, Dias E, Pratas S, Veríssimo C. Cetoacidose Diabética na Gravidez. *Revista Portuguesa de Diabetes.* 2016; 11 (1): 42-45
5. Rawla P, Vellipuram AR, Bandaru SS, Pradeep Raj J. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2017 Sep 4; 2017: 17-0081.
6. Oriot P, Hermans M. Euglycemic diabetic ketoacidosis in a patient with type 1 diabetes and SARS-CoV-2 pneumonia: a case report and review of the literature. 2020. *Acta Clin Belg.* 1-5.
7. Lucero P, Chapela S. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis in the ICU: 3 Case Reports and Review of Literature. *Case Rep Crit Care;* 2018:1747850.
8. Jaber J, Standley M, Reddy R. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis in Pregnancy: a Case Report and Review of Current Literature. *Case Rep Crit Care.* 2019: 8769714.
9. de Alencar JCG, da Silva GW, Ribeiro SCDC, Marchini JFM, Neto RAB, de Souza HP. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis in Pregnancy. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2019 Nov 15; 4(1): 26-28.
10. Goldman N, Fink D, Cai J, Lee YN, Davies Z. High prevalence of COVID-19-associated diabetic ketoacidosis in UK secondary care. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Aug; 166: 108291.