Hipoglicemia associada à cetose em cadelas na fase final de gestação

Hypoglycemia Associated with Ketosis in Bitches in the Final Phase of Gestation

Jamile Haddad Neta¹, Luiz Guilherme Corsi Trautwein¹ & Maria Isabel Mello Martins²

ABSTRACT

Background: Pregnancy toxemia is a metabolic disorder characterized by hypoglycemia and ketonemia, resulted from the inability of the animal to maintain an adequate energetic balance associated with increased corporal fat mobilization to supply energetic requirement, that can place the health and life of the bitch and their fetus at risk. Despite well recognized in sheep as pregnancy toxemia and in women as preeclampsia, hypoglycemia and ketosis is an uncommon condition in bitches. Apparently, five documented cases have been published since 1964. The objective of this work is to discuss clinical cases of hypoglycemia and ketosis.

Cases: Two cases of gestational ketosis in bitches on late gestational phase are reported. *Case 1.* In the first one, a small bitch was presented in labor, with fetus insinuation, prostration, dehydration, pale mucous membranes with laboratorial signs of normochromic and normocytic anemia and anisocytosis, signals of fetal distress in abdominal ultrasonography, hypoglycemia (43 mg/dL) and ketonemia (3.6 mmol/L). Therapeutic course consisted of correction of dehydration and 50% glucose replacement at the dose of 0.5 mg / kg, followed by caesarean section and ovariohysterectomy. Except for the insinuated fetus, all the five remainings were born alive and survived, and the post-surgical recovery occurred without complications. *Case 2.* The second case involved a small 55-day pregnant bitch, presenting depression, apathy, anorexia, dehydration, abdominal distention compatible with final third of pregnancy without delivery signs. There were signs of fetal distress at ultrasonographic examination, with depression and lack of responses to mechanical stimuli. Laboratory findings include microcytic hypochromic anemia, hypoglycemia (31 mg/dL) and ketonemia detected by urinalysis reagent tape. Three hours after intravenous administration of 50% glucose at the dose of 1.0 mg/kg, the animal was alert and nourished. Upon repeated ultrasonography, fetuses had normal heartbeats, with adequate response to mechanical stimuli. Dietary correction was recommended and after one week the bitch gave birth to six pups, three of them survived and stayed healthy.

Discussion: Pregnancy is a physiological state of intense energy consumption, since the demand for glucose is increased for the supply directed to the uterine and fetal development. Pregnancy hypoglycemia in bitches is a rare condition, since progesterone normally acts as a potent insulin antagonist, reducing the transport of glucose into the cell, resulting in hyperglycemia. Suppression of insulin secretion, as a result of hypoglycemia, promotes the mobilization of stored fat and the release of fatty acids and ketones. In extreme cases the result may be hypoglycemia and ketosis. This combination characterizes pregnancy toxemia, an unusual finding in bitches. The main clinical manifestation is depression and anorexia, and the diagnosis is confirmed by the demonstration of ketonuria without glycosuria associated with hypoglycemia. The treatment for hypoglycemic crisis consists of immediate correction of hypoglycemia, by intravenous administration of 50% glucose at a dose of 0.5 to 1 mL / kg, as well as the correction of hydroelectrolytic and dietary disorders. Rapid diagnosis and treatment are critical to preserving maternal and fetal health. This is a metabolic disorder with pathophysiological bases that have not yet been completely clarified.

Keywords: gestational ketoacidosis, bitches, preparturient hypoglycaemia.

Descritores: cetose gestacional, cadelas, hipoglicemia pré-parto.

INTRODUÇÃO

A gestação é um período de alterações metabólicas devido a alterações hormonais e aumento da demanda energética. A toxemia da prenhez, ou cetoacidose gestacional, é uma desordem metabólica caracterizada por hipoglicemia e cetonemia, e resulta da incapacidade do animal em manter um balanço energético adequado, associado ao aumento da mobilização corporal de gordura para suprir o requerimento de energia, podendo colocar em risco a saúde e a vida das cadelas e seus fetos. Embora bem reconhecida em ovelhas como toxemia da prenhez e nas mulheres como pré-eclâmpsia, a hipoglicemia e cetonemia é uma condição pouco relatada e de pouca compreensão em outras espécies. O objetivo deste trabalho foi relatar dois casos clínicos de hipoglicemia e cetonemia em cadelas na fase final da gestação.

CASOS

Caso 1. Uma fêmea da raça Yorkshire, múltipara, com quatro gestações com partos eutócicos, de quatro anos de idade, 5,3 kg, foi apresentada para atendimento com histórico de apatia há dois dias e trabalho de parto há aproximadamente seis horas com um feto natimorto insinuado no canal vaginal. O guardião desconhecia a idade gestacional da cadela. A dieta consistia em ração comercial (*premium*) para cães adultos. Não soube informar a respeito de vacinação e vermifugação, e negou a utilização de progestágenos para controle de ciclo estral. No exame físico, o animal apresentou-se deprimido, com dispnéia inspiratória, em decúbito lateral, mucosas pálidas, presença de ectoparasitas e distensão abdominal compatível com final de gestação. A vulva estava edemaciada e havia um feto natimorto em vagina. A temperatura retal era 37°C, frequência cardíaca de 104 bpm, frequência respiratória de 44 rpm, e estado de desidratação de 7%. Foram realizados hemograma e exames séricos bioquímicos, cujos resultados mais relevantes foram anemia normocítica normocrômica leve com presença de anisocitose, neutrofilia e hipoglicemia de 43 mg/dL. A cetona sérica foi mensurada por meio de aparelho portátil da marca FreeStyle Optium Neo^{®1}, resultando em 3,6 mmol/L de cetona. No exame ultrassonográfico foi detectado aproximadamente cinco fetos com sinais de sofrimento. De posse dos resultados laboratoriais e ultrassonográficos, realizou-se a reposição de glicose 50%² na dose de 0,5 mL/kg, seguido de cesariana radi-

cal. O procedimento cirúrgico ocorreu sem complicações e, além do feto morto insinuado, nasceram cinco filhotes vivos e saudáveis. Após a recuperação anestésica da cadela, foi mensurada novamente a glicemia, que estava em 299 mg/dL. A cetona permaneceu com os valores inalterados. O tratamento pós-cirúrgico consistiu de terapia sistêmica analgésica com cloridrato de tramadol (Cronidor[®])³, na dose de 3 mg/kg a cada 8 h durante 5 dias, antibioticoterapia com cefalexina (Celesporin[®])⁴ na dose de 30 mg/kg a cada 8 h, durante 10 dias e terapia anti-inflamatória com meloxicam (Maxicam[®])⁴ na dose de 0,1 mg/kg a cada 24 h, durante três dias. Foi prescrita limpeza da ferida cirúrgica com solução fisiológica (NaCl 0,9%)⁵ e clorexidina tópica 0,2%⁶, a cada 12 h por 10 dias. Foi orientado uso de ração *super premium* e substituto de leite materno se houvesse necessidade.

Caso 2. Uma fêmea da raça Pinscher, com 55 dias de gestação, 5 anos, 7,5 kg, apresentou-se com histórico de anorexia e apatia há 24 h. A paciente era múltipara, com duas gestações anteriores normais, e era alimentada com comida caseira e ração de baixa qualidade nutricional. No exame físico apresentava-se com hipotermia leve 37,7°C, taquipnéia, taquicardia, desidratação leve e distensão abdominal compatível com terço final de gestação e ausência de secreção vaginal. Os exames complementares detectaram anemia microcítica hipocrômica, hipoglicemia (31 mg/dL) e presença de corpos cetônicos no soro, detectados com a utilização de fita de urinálise (Uri-Test 11[®])⁷ onde, apesar da imprecisão do método, foi o único disponível para confirmação da suspeita de cetonemia naquele momento. No ultrassom os fetos apresentavam-se deprimidos e não respondiam a estímulos mecânicos. Suspeitou-se, com estes achados, de cetoacidose gestacional. Foi administrado *bolus* intravenoso de glicose 50%² (1 mL/kg, lentamente) e infusão intravenosa de solução glicofisiológica NaCl 0,9% + glicose 5%⁸ (52 mL/h). Três h após o início do tratamento a cadela apresentava-se alerta e se alimentou. No ultrassom verificou-se que os fetos respondiam a estímulos mecânicos e os batimentos cardíacos fetais estavam dentro da normalidade. O guardião foi orientado a monitorar a temperatura e alterar a alimentação, com o fracionamento de uma ração *super premium* de boa qualidade, em quatro vezes ao dia. Após uma semana a cadela pariu seis filhotes, sendo dois natimortos, um que veio à óbito após duas semanas e os outros três que permaneceram saudáveis.

DISCUSSÃO

A gestação e lactação são períodos fisiológicos onde as cadelas passam por diversas alterações metabólicas decorrentes de alterações hormonais e do aumento da demanda energética [15] devido ao desenvolvimento de útero, glândulas mamárias, placenta, embrião e feto [2]. É muito raro que uma cadela se torne hipoglicêmica durante a gestação [8], e a hipoglicemia é uma causa extremamente rara de distocia em cadelas [14]. Somente cinco relatos, documentados por achados laboratoriais, foram descritos na literatura desde 1964 [11,12], conforme detalhados no Quadro 1. Exceto no relato mais antigo, de uma Labrador [13] e no mais recente, ocorrido em uma Dogue Alemã [8], indicando que esta condição não é específica a raças pequenas, em todos os outros a hipoglicemia foi descrita em cães de pequeno porte, o que está de acordo com os casos deste estudo.

Aproximadamente 43% das cadelas gestantes apresentam acentuada redução da sensibilidade à insulina no período gestacional tardio, diminuindo o transporte intracelular e a utilização de glicose, levando a uma deficiência intracelular relativa de energia e hiperglicemia [4]. Esta resistência insulínica capacita

a mobilização de ácidos graxos dos adipócitos e um desvio da síntese hepática de gordura para a oxidação e cetogênese [6]. Embora a base molecular desta resistência não esteja inteiramente elucidada, sabe-se que em mulheres o provável “defeito” esteja na via de sinalização pós-receptor, uma vez que a ligação da insulina aos receptores está inalterada, e não há modificações na expressão de transportador de glicose tipo GLUT-4 [4].

Na fase gestacional o principal hormônio envolvido na resistência insulínica é o hormônio lactogênio placentário, no entanto pode haver envolvimento de outros hormônios hiperglicemiantes como cortisol, estrógeno, progesterona, hormônio do crescimento e prolactina [18], bem como citocinas placentárias [1].

A progesterona atua de duas formas na resistência insulínica: a forma direta, em que diminui o transporte da glicose para os tecidos, e a forma indireta, entre o trigésimo dia e o final da gestação, induzindo a hipersecreção de hormônio do crescimento (GH) pela adenohipófise e pelas glândulas mamárias, diminuindo o número de receptores de insulina nas células e o transporte de glicose aos tecidos [7,10].

Quadro 1. Relatos sobre Hipoglicemia e Cetonemia em Cadelas Gestantes, disponíveis na literatura.

Raça	Valores iniciais de glicose/cetona	Principais sintomas	Referências
1. Labrador 2. Fox Terrier 3. Cocker Spaniel	1. Glicose: 40 mg/100mL Cetona: 33,1 mg/100 mL 2. Glicose: 30 mg/100mL Cetona: presente na urina 3. Glicose: Não detectada, porém o animal teve rápida melhora após administração intravenosa de 5 g de glicose Cetona: presente na urina	Fraqueza muscular, espasmos, odor cetônico exalado pelo corpo. Convulsão severa, opistótono, delírio. Sintomas intermediários entre os casos 1 e 2.	Irvine C.H.G. [11]
Chihuahua	Glicose: 25 mg/dL Cetona: não foi mensurada	Ataxia, hálito cetônico	Handcock W.J. [9]
Schnauzer miniatura	Glicose: 7 mg/dL Cetona: teste semiquantitativo positivo	Apatia, prostração, anorexia	Jackson R.F. <i>et al.</i> [12]
Japanese chin (2 cadelas irmãs)	Glicose: 1,1 e 1,3 mmol/L Cetona: teste semiquantitativo positivo	Fraqueza muscular progressiva, colapso, convulsões tônico-clônicas	Moore A.H. & Wotton P.R. [17]
Dogue Alemão	Glicose: 47 mg/dL Cetona: não foi mensurada	Letargia, fraqueza severa	Ghaffari M.S. & Najafian H.R. [8]

Além da resistência insulínica, a gestação suprime os mecanismos de compensação à hipoglicemia. A habilidade dos hormônios anti-insulínicos como glucagon, norepinefrina e, em menor grau, do cortisol em responder à hipoglicemia estará diminuída devido à menor sensibilidade das células alfa pancreáticas [4,6]. Quando estes mecanismos contra-regulatórios são insuficientes para elevar a glicose sanguínea, ocorre uma deficiência intracelular absoluta de energia e hipoglicemia persistente. Portanto, da mesma maneira em que o diabetes *mellitus* gestacional reflete a habilidade diminuída na utilização da glicose levando à hiperglicemia, na gestação há diminuição da habilidade de produção de glicose via gliconeogênese, glicogenólise e lipólise, pois a resposta normal do glucagon, norepinefrina e cortisol à hipoglicemia estará prejudicada [3,4]. Esta diminuição na produção de glicose, combinada ao aumento da demanda energética pela placenta e desenvolvimento fetal eleva o risco de hipoglicemia, que se torna exacerbada quando ocorre modificações na quantidade e qualidade da dieta ingerida [3,20].

Uma importante resposta à hipoglicemia é a supressão da secreção de insulina, a qual irá promover a mobilização de gordura armazenada e a liberação de ácidos graxos e cetonas. Em casos extremos o resultado pode ser a hipoglicemia e a cetose [3]. Esta combinação caracteriza a toxemia da prenhez, de ocorrência comum e de prognóstico grave em ovelhas. Nas mulheres, esta condição é referida como pré-eclampsia, uma desordem multissistêmica caracterizada por hipertensão e proteinúria após 20 semanas de gestação que afeta 5-7% das mulheres gestantes [18,19].

Cadelas com toxemia da prenhez são achados incomuns e se apresentam com depressão e anorexia [14], o que está de acordo com a apresentação clínica das pacientes relatadas. Porém, apesar de algumas semelhanças com outras espécies, a gênese e os mecanismos patofisiológicos envolvidos diferem entre as mesmas, e necessitam de maiores investigações. Sabe-se que o rápido desenvolvimento fetal demanda grande quantidade de energia, que é ofertada pelo organismo materno. Se houver desequilíbrio homeostático entre demanda e oferta, as fêmeas entram em balanço energético negativo e sucumbem à severa hipoglicemia. Aparentemente, qualquer condição levando à queda da ingestão alimentar na gestação tardia em cadelas pode dar início a um quadro de hipoglicemia, hipoinsulinemia e cetonemia [13],

que se prolonga devido aos mecanismos contra-regulatórios hormonais deficientes da hipoglicemia citados anteriormente.

O diagnóstico pode ser firmado pela demonstração de cetonúria com ausência de glicosúria, associado à hipoglicemia [14]. No entanto, os testes que estimam a concentração de ácido acético na urina não são capazes de detectar a presença do ácido β -hidroxi-butírico (β -HB), que é o corpo cetônico mais produzido em pacientes com cetose [5]. Por este motivo, os métodos de dosagem de β -HB sanguíneo são preferidos aos testes urinários ou sanguíneos de detecção de ácido acético (AcAc). No segundo caso relatado, não houve possibilidade de dosar corpos cetônicos séricos por indisponibilidade do aparelho, ficando constatada a presença destes apenas pela fita reagente de urinálise. Os valores de referência utilizados para avaliar a concentração sérica de cetona foram os fornecidos pelo fabricante do aparelho, que são classificados em três categorias: valores baixos (0,5-0,9 mmol/L), valores médios (1,9-2,9 mmol/L) e valores altos (3,4-5,4 mmol/L). O valor de 3,6 mmol/L encontrado na primeira paciente foi classificado como alto e compatível para firmar o diagnóstico de cetose associada à hipoglicemia.

O hemograma mostrou-se útil para descartar a possibilidade de septicemia ou bacteremia, seguidas de morte fetal, como possíveis causas de hipoglicemia. A anemia, presente nos dois casos, é um achado comum na gestação devido à hemodiluição, e como as gestações já estavam na fase final, não houve necessidade de correção.

A rigor, a hipoglicemia e cetonemia desaparecem assim que a gestação se encerra [14]. Antes disso, o tratamento preconizado para crise hipoglicêmica consiste na correção imediata da hipoglicemia, por meio da administração intravenosa de glicose 50% na dose de 0,5 a 1 mL/Kg. A fluidoterapia, visando a correção de distúrbios hidroeletrólíticos, quando presentes, também torna-se importante [6]. No caso das pacientes relatadas não houve necessidade de repetir a medicação, uma vez que os valores da glicose foram corrigidos com apenas uma administração. Se a hipoglicemia e cetonemia materna não forem resolvidas, deve-se considerar a indução ao parto ou cesárea. A correção da dieta é outro ponto importantíssimo, e deve ser rica em proteínas e energia e oferecida à vontade [13]. Considerando que esta desordem metabólica é

incomum em cadelas, seu pronto reconhecimento e tratamento são fundamentais para preservar a saúde materna e fetal.

MANUFACTURERS

¹Neo-Abbott Diabetes Care LTDA. Witney, Oxfordshire, UK.

²Equiplex. Aparecida de Goiânia, GO, Brazil.

³União Química Farmacêutica S/A. Embu-Guaçu, SP, Brazil.

⁴Ourofino Pet Saúde Animal. Osasco, SP, Brazil.

⁵Halexistar. Goiânia, GO, Brazil.

⁶Rioquímica. São José do Rio Preto, SP, Brazil.

⁷Inlab Diagnóstica. Diadema, SP, Brazil.

⁸Fresenius Kabi. Barueri, SP, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 **Batista M.R., Smith M.S., Snead W.L., Connolly C.C., Lacy D.B. & Moore M.C. 2005.** Chronic estradiol and progesterone treatment in conscious dogs: effects on insulin sensitivity and response to hypoglycemia. *American Journal of Physiology- Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 289(4): 1064-1073.
- 2 **Black R.E. 2001.** Micronutrients in pregnancy. *British Journal of Nutrition*. 85(2): 193-197.
- 3 **Canniff K.M., Smith M.S., Lacy D.B., Williams P.E. & Moore M.C. 2006.** Glucagon secretion and autonomic signaling during hypoglycemia in late pregnancy. *American Journal of Physiology- Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 291(3): 788-795.
- 4 **Chastain C.B. 1981.** Intensive care of dogs and cats with diabetic ketoacidosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 170(10): 972-978.
- 5 **Duarte R. 2002.** Accuracy of serum β -hydroxybutyrate managements for the diagnosis of diabetic ketoacidosis in 116 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 16(4): 411-417.
- 6 **Feldman E.C. & Nelson R.W. 2004.** Canine Diabetes Mellitus. In: *Canine and feline endocrinology and reproduction*. 3rd edn. Philadelphia: Elsevier, pp.486-538.
- 7 **Figueiredo T.C.F., Poletto D., Sousa V.R.F., Mendonça A.J. & Almeida A.B.P.F. 2016.** Concentração sérica de glicose, colesterol, triglicerídeos e frutossamina em cadelas gestantes. *Acta Veterinaria Brasilica*. 10(2): 182-185.
- 8 **Ghaffari M.S. & Najafiyani H.R. 2009.** Diagnosis and management of preparturient hypoglycemia in a Great Dane bitch. *Comparative Clinical Pathology*. 18(4): 467-468.
- 9 **Handcock W.J. 1978.** Hypoglycaemia in a pregnant bitch. *Journal of South Africa Veterinary Association*. 49(1): 69.
- 10 **Hardy R.M. 1988.** Diabetes mellitus en el perro y en el gato. *Revista de la Asociación de Veterinarios Españoles Especialistas en Pequeños Animales*. 8(2): 71-88.
- 11 **Irvine C.H.G. 1964.** Hypoglycaemia in the bitch. *New Zealand Veterinary Journal*. 12(6): 140-144.
- 12 **Jackson R.F., Bruss M.L., Growney P.J. & Seymour W.G. 1980.** Hypoglycemia-ketonemia in a pregnant bitch. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 177(1): 1123-1127.
- 13 **Johnson C.A. 2008.** Glucose homeostasis during canine pregnancy: Insulin resistance, ketosis, and hypoglycemia. *Theriogenology*. 70(9): 1418-1423.
- 14 **Johnston S.D., Kustritz M.V.R. & Oslon P.S. 2001.** Canine pregnancy. In: *Canine and feline theriogenology*. Philadelphia: WB Saunders Co., pp.66-104.
- 15 **Luz M.R., Freitas P.M.C. & Pereira E.Z. 2005.** Gestação e parto em cadelas: fisiologia, diagnóstico de gestação e tratamento das distocias. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*. 29(3/4): 142-150.
- 16 **Macintire D.K. 1993.** Treatment of diabetic ketoacidosis in dog by continuous lowdose intravenous infusion of insulin. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 202(8): 1266-1272.
- 17 **Moore A.H. & Wotton P.R. 1993.** Preparturient hypoglycaemia in two bitches. *The Veterinary Record*. 133(16): 396.
- 18 **Solomon C.G & Seely E.W. 2004.** Preeclampsia - searching for the cause. *The New England Journal of Medicine*. 350(7): 641-642.
- 19 **Walsh S.W. 2007.** Obesity: a risk factor for preeclampsia. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 18(10): 365-70.
- 20 **Yogev Y., Ben-Haroush A., Chen R., Rosem B., Hod M. & Langer O. 2004.** Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 191(3): 949-953.