



Caso Clínico

Acetazolamida e Diabetes: Um Fator Precipitante de Descompensação Metabólica



Mariana Ornelas ^{a,*}, Margarida Ferreira ^a, Eduarda Resende ^a, Pedro Gouveia ^a, Maritza Sá ^a, Silvestre Abreu ^a

^a Serviço de Endocrinologia / Hospital Central do Funchal, Funchal, Madeira, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2022-03-31

Accepted/Aceite: 2022-09-11

Publicado / Published: 2023-01-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Acetazolamida;

Cetoacidose Diabética/induzida quimicamente.

Keywords:

Acetazolamide;

Diabetic Ketoacidosis/chemically induced.

R E S U M O

A cetoacidose diabética consiste numa complicação aguda da diabetes e apresenta uma taxa de mortalidade de cerca de 5%. Dentro dos principais fatores precipitantes, distinguem-se as infeções, a má adesão terapêutica, a doença aguda e os fármacos. Relata-se o desenvolvimento de uma cetoacidose diabética moderada num doente diabético de 71 anos com mau controlo metabólico crónico, sem episódios de descompensação metabólica prévios. Após exclusão dos principais fatores precipitantes desta complicação, apurou-se que o doente tinha iniciado acetazolamida per os 4 dias antes da instalação do quadro como terapêutica de glaucoma neovascular. O presente caso realça o efeito hiperglicémico da acetazolamida e distingue-a como presumível fator desencadeante de cetoacidose diabética, raramente descrita na literatura como tal. Pretende-se a sensibilização para a prescrição cautelosa deste diurético em doentes diabéticos uma vez que as recomendações do fabricante não alertam para esta situação nesta população específica.

Acetazolamide and Diabetes: A Precipitating Factor of Metabolic Decompensation

A B S T R A C T

Diabetic ketoacidosis is an acute complication of diabetes with a mortality rate of 5%. Infections, medication nonadherence, acute illness and drugs are among the most common precipitating factors. The authors report a diabetic ketoacidosis case in a 71-year-old patient, known to have diabetes with poor metabolic control and without previous metabolic decompensation. After several precipitating factors exclusion, it was found that the patient had started oral acetazolamide as therapy for neovascular glaucoma 4 days before. The present case highlights the hyperglycemic effect of acetazolamide and distinguishes it as a presumptive trigger of diabetic ketoacidosis, rarely described in the literature as a precipitating factor. The authors intend to raise awareness for careful prescription of this diuretic in diabetic patients since the manufacturer's recommendations do not warn of this situation in this specific population.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: mariana_f_ornelas@hotmail.com (Mariana Ornelas)

Estrada dos Marmeleiros 9050-495 Monte, Funchal, Madeira

<https://doi.org/10.26497/cc220017>

1646-3439/© 2022 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Introdução

A cetoacidose diabética (CAD) consiste numa das possíveis complicações metabólicas agudas e graves da diabetes, apresentando uma taxa de mortalidade de cerca de 5%.¹ Dentro dos múltiplos fatores precipitantes de CAD, destacam-se como mais frequentes as intercorrências infecciosas e a má adesão terapêutica. Outros fatores apontados como desencadeantes de CAD são o desenvolvimento de diabetes *de novo* ou de patologia aguda (enfarte agudo do miocárdio, pancreatite aguda, tromboembolismo pulmonar, acidente cerebrovascular, trauma), fármacos, consumo de álcool e drogas de abuso (cocaína).¹⁻³ Os fármacos que influenciam o metabolismo dos hidratos de carbono poderão precipitar uma CAD, distinguindo-se os seguintes: corticoesteróides, agentes simpaticomiméticos, diuréticos, alguns antipsicóticos, pentamidina e inibidores do co-transportador sódio-glicose 2.^{1,4}

Caso Clínico

O presente caso refere-se a um doente de 71 anos, género masculino, com diagnóstico de diabetes tipo 2 determinado em análises de rotina 8 anos antes, sem sintomatologia catabólica associada. Era seguido em consulta de Endocrinologia, estando medicado com antidiabéticos orais - gliclazida 60 mg *id* e metformina+sitagliptina 1000/50 mg 2 *id*, que cumpria irregularmente. Destacava-se o mau controlo metabólico crónico - HbA1C 12,7%, associado à presença de complicações microvasculares (retinopatia e neuropatia diabéticas) e macrovasculares (enfarte agudo do miocárdio). Constatava-se ainda ausência de nefropatia diabética, tendo taxa de filtração glomerular estimada de 99 mL/min/1,73 m². O doente não tinha registo de eventos de descompensação metabólica aguda prévios. Foi encaminhado ao Serviço de Urgência por quadro de prostração e vômitos com 4 dias de evolução e de agravamento progressivo. A sintomatologia apresentada surgiu após início de toma *per os* de acetazolamida 250 mg para tratamento de glaucoma neovascular, por indicação de Oftalmologia. Não se registava pirexia ou presença de outros sintomas, nomeadamente do foro gastrointestinal, cardiorrespiratório ou neurológico. A gasometria arterial realizada à admissão revelava acidose metabólica - pH 7,21, HCO₃ 9 mmol/L, *anion gap* aumentado - 23 mEq/L, hiperglicemia - 566 mg/dL, lactatos 1.7 mmol/L; adicionalmente, registava-se presença de cetose - cetonemia de 3,6 mmol/L e cetonúria. Estes achados eram compatíveis com o diagnóstico de CAD moderada. Analiticamente, apresentava-se com parâmetros de inflamação sistémica discretamente elevados, sem alterações do perfil cardíaco, cirúrgico e urina tipo II; o exame neurológico sumário encontrava-se normal. Excluíram-se causas infecciosas/inflamatórias e omissão terapêutica como fatores precipitantes do evento. O doente iniciou o protocolo hospitalar de correção de CAD com fluidoterapia vigorosa e perfusão de insulina (6 unidades/hora), procedendo-se ao ajuste da perfusão consoante a glicemia capilar. Contudo, o tempo de resolução do quadro foi demorado: decorreram cerca de 65 horas desde a primeira gasometria realizada à admissão até à última compatível com os critérios de resolução estabelecidos pela American Diabetes Association,¹ requerendo-se maiores doses de insulina do que seria expectável. A acetazolamida foi assumida como provável fator desencadeante da CAD, tendo o doente suspenso esta terapêutica. Após estabilização clínica, teve alta e manteve seguimento na consulta de Endocrinologia, não se tendo registado outras complicações metabólicas.

Discussão

A acetazolamida é um diurético com ação inibitória da anidrase carbónica com capacidade de reduzir a secreção de hidrogénio no túbulo renal proximal e aumentar a excreção renal de sódio, potássio, bicarbonato e água; assim, promove bicarbonatúria com consequente alcalinização da urina e diurese. Este fármaco é essencialmente excretado a nível renal.⁵ O INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., prevê o uso desta terapêutica nas seguintes situações: glaucoma, retenção anormal de líquidos e epilepsia.⁶ Adicionalmente, a agência reguladora Food and Drug Administration indica o seu uso na hipobaropatia (doença da altitude, “mal da montanha”), paralisia periódica e hipertensão intracraniana.⁵ Este caso distingue a acetazolamida como presumível fator precipitante do episódio de CAD, após exclusão de outras causas mais frequentes, sendo raramente descrito na literatura como tal. Ao promover a excreção renal de sódio com consequente hipovolémia e bicarbonatúria, aumenta respetivamente o risco de desidratação e de acidose metabólica. Ambos estes fenómenos poderão potenciar e perpetuar o desenvolvimento de CAD.⁷ Tendo em conta que os quadros de CAD resolvem habitualmente em 24 horas,⁸ o presente caso destaca a acetazolamida como fator precipitante de uma CAD de resolução demorada - cerca de 65 horas, revelando maior necessidade de perfusão de insulina. Reportou-se na literatura que este diurético parece ter um efeito hiperglicemiante; a título de exemplo, um doente diabético tipo 1 com sistema de perfusão subcutânea contínua de insulina teve necessidade de aumento da taxa de perfusão de insulina basal (a 130%) para melhorar o controlo metabólico enquanto realizava terapêutica com acetazolamida per os. Curiosamente, as necessidades de insulina retornaram imediatamente à dose expectável assim que o fármaco foi descontinuado.⁹ A diabetes constituiu-se como um fator de risco para a toxicidade induzida pela acetazolamida, sendo o mesmo exacerbado perante a coexistência de nefropatia diabética, uma vez que o fármaco é excretado a nível renal. A prescrição deste diurético na área de Oftalmologia é comum como terapêutica de glaucoma, patologia esta que poderá ser particularmente frequente na população diabética.^{7,10} Tendo em conta que as recomendações do fabricante não alertam para uma prescrição cautelosa da acetazolamida em doentes diabéticos, visa-se a sensibilização da sua prescrição nesta população específica.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

MO: Recolha de dados, análise de dados e elaboração do manuscrito recolhido, análise e interpretação de dados; elaboração do manuscrito e aprovação final.

MF: Seguimento do dado, recolha de dados, auxílio na elaboração de manuscrito e aprovação final.

ER: Recolha de dados e análise de dados, auxílio na elaboração do manuscrito e aprovação final.

MS, SA e PG: revisão crítica e aprovação final.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos

dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, et al. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32:1335-43. doi: 10.2337/dc09-9032.
2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. 3rd ed. In: DeFronzo TA, Ferrannini E, KeenH, Zimmel P, editors. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. London: John Wiley & Sons Ltd.; 2004. p. 1101-20.
3. Warner EA, Greene GS, Buchsbaum MS, Cooper DS, Robinson BE. Diabetic Ketoacidosis Associated With Cocaine Use. *Arch Intern Med*. 1998; 158:1799–802. doi: 10.1001/archinte.158.16.1799.
4. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100:2849-52. doi: 10.1210/jc.2015-1884.
5. Van Berkel MA, Elefritz JL. Evaluating off-label uses of acetazolamide. *Am J Health Syst Pharm*. 2018;75:524-31. doi:10.2146/ajhp170279.
6. INFARMED. Resumo das características do medicamento - Acetazolamida. Aprovado em 05-01-2021. Lisboa: INFARMED; 2021.
7. Kerber JM, de Mello JD, Moura KB, da Silva GC, Wawrzeniak IC, Rech TH. Acetazolamide Intoxication in an Elderly Patient with Diabetes and Chronic Renal Failure after Cataract Surgery. *Case Rep Crit Care*. 2020; 3764972. doi: 10.1155/2020/3764972.
8. Muneer M, Akbar I. Acute Metabolic Emergencies in Diabetes: DKA, HHS and EDKA. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1307:85-114. doi:10.1007/5584_2020_545
9. Miller, SC. Diabetic ketoacidosis and acute mountain sickness: case report and review of treatment options in type 1 diabetes mellitus. *Wilderness Environ Med*. 2015; 26:185-8. doi: 10.1016/j.wem.2014.09.033.
10. Zhao YX, Chen XW. Diabetes and risk of glaucoma: systematic review and a Meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Ophthalmol*. 2017;10:1430-5. doi: 10.18240/ijo.2017.09.16.