

Crises Hiperglicêmicas Agudas: Diagnóstico e Tratamento

Autoria: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

Elaboração Final: 12 de novembro de 2011

Participantes: Pires AC, Robles FC, Laguna Neto D, Andrada NC

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DE MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores MeSH (*Medical Subject Heading Terms*): *Diabetic Ketoacidosis; Hyperglycemic Hyperosmolar Nonketotic Coma; Precipitating Factors; Risk Factors; Risk; specific disease/epidemiology; specific disease/etiology; Infections; diagnosis; Physical Examination; Laboratory Techniques and Procedures; Cocaine; Cocaine-Related Disorders; Diabetic Ketoacidosis/chemically induced; Diabetes Mellitus type 1/ chemically induced*; Diabetes Mellitus type 2/chemically induced*; Bipolar Disorder/drug therapy*; Schizophrenia/drug therapy*; Antipsychotic Agents/adverse effects*; Fluid Therapy; Electrolytes; Infusions, parenteral; Water-Electrolyte Balance; Rehydration Solutions; Isotonic Solutions; Infusions, intravenous; Rehydration on Solutions/Therapeutic use; Potassium; Potassium/blood; Hypokalemia; Hyperkalemia; Acid-base Equilibrium; Acid-base Imbalance; Arrhythmias, Cardiac; Insulin; Insulin/ therapeutic use; Insulin/administration & dosage*; Acidosis; Acidosis/drug therapy*; Diabetic Ketoacidosis/drug therapy; Sodium Bicarbonate/therapeutic use*; Hydrogen-Ion Concentration; Buffers; Phosphates/ Phosphates/therapeutic use*; Brain Edema; Brain Edema/epidemiology; Brain Edema/etiology*; complications*; mortality; Hypoglycemia; Treatment Outcome.*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Apresentar as melhores recomendações do diagnóstico clínico, laboratorial e tratamento das crises hiperglicêmicas agudas.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

As crises hiperglicêmicas agudas (Cetoacidose Diabética e Estado Hiperglicêmico Hiperosmolar) são as complicações metabólicas mais importantes do diabetes mellitus (DM). O princípio fundamental para o seu desenvolvimento é a deficiência de insulina, resultando em hiperglicemia e desidratação, além de acidemia na cetoacidose diabética (CAD). Os principais fatores desencadeantes são as infecções e a omissão do tratamento com insulina. O diagnóstico baseia-se em dados clínicos oriundos principalmente da hiperglicemia e desidratação, além das alterações bioquímicas laboratoriais peculiares de cada um dos dois tipos de crises hiperglicêmicas agudas. O tratamento consiste na correção da desidratação e na administração da terapia com insulina regular ou com análogos de insulina ultrarrápida.

1. QUAL É A DEFINIÇÃO E OS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA CAD E DO ESTADO HIPERGLICÊMICO HIPEROSMOLAR (EHH)?

A CAD e o EHH são as duas complicações agudas mais graves que podem ocorrer durante a evolução do DM tipos 1 e 2¹(D). A CAD está presente em aproximadamente 25% dos casos no momento do diagnóstico do DM tipo 1, é causa mais comum de morte em crianças e adolescentes diabéticos tipo 1 e responsável por metade das mortes em pacientes diabéticos com menos de 24 anos²(D). Em um estudo brasileiro realizado com crianças e adolescentes com DM tipo 1, a CAD foi a primeira manifestação em 41% dos casos³(B). Deve ser tratada em unidade de terapia intensiva (UTI) e, fundamentalmente, por profissionais habilitados para esse tipo de complicação. É importante salientar que, durante muitos anos, a CAD foi considerada uma complicação específica do DM tipo 1. Recentemente, a literatura tem publicado vários relatos de CAD em indivíduos com DM tipo 2. Dois terços dos pacientes (68%) com CAD apresentam DM tipo 1 e um terço (32%) tem diabetes tipo 2, sem diferenças entre gênero e etnia⁴(B). A maioria das CAD ocorre em pacientes com idade de 18 a 44 anos (56% dos casos), 24% em idade mais avançada (45-65 anos) e somente 18% com menos de 20 anos de idade¹(D).

Apesar de haver algumas diferenças significativas entre a CAD e o EHH, as manifestações clínicas e o tratamento, em muitos casos, são relativamente similares nas duas complicações. O EHH possui desidratação mais acentuada, sódio sérico com tendência a elevação durante o tratamento, glicemia mais elevada e leve cetonemia. A taxa de mortalidade é diferente, sendo menor na CAD (entre 3,4-4,6%) e maior para EHH (cerca de 15%). O prognóstico de ambas as condições agrava-se consideravelmente em pacientes com idade superior a 65 anos e em coma ou hipotensão na apresentação clínica⁵(B).

O processo de descompensação metabólica da CAD é mais bem compreendido do que o EHH. Fundamentalmente, o que ocorre é a redução na concentração efetiva de insulina circulante associada à liberação excessiva de hormônios contrarreguladores, entre eles, o glucagon, as catecolaminas, o cortisol e o hormônio de crescimento. Em resumo, essas alterações hormonais na CAD e no EHH desencadeiam o aumento da produção hepática e renal de glicose e redução de sua captação nos tecidos periféricos sensíveis à insulina, resultando, assim, em hiperglicemia e conseqüente hiperosmolalidade no espaço extracelular. Portanto, a hiperglicemia é resultante de três mecanismos, ou seja, ativação da gliconeogênese, da glicogenólise e redução da utilização periférica de glicose. Ainda, a combinação de deficiência de insulina com o aumento de hormônios contrarreguladores provoca a liberação excessiva de ácidos graxos livres do tecido adiposo (lipólise), que no fígado serão oxidados em corpos cetônicos (ácidos β -hidroxibutírico e acetoacético), resultando em cetonemia e acidose metabólica¹(D).

Por outro lado, no EHH, a concentração de insulina que é inadequada para promover a utilização de glicose nos tecidos periféricos é ao mesmo tempo suficiente para sustar a lipólise acentuada e a cetogênese, como normalmente ocorre de forma intensa na CAD. Finalmente, em ambas as situações, na CAD e no EHH, observam-se desidratação e glicosúria de graus variáveis, diurese osmótica e perda de fluidos e eletrólitos.

Recomendação

As crises hiperglicêmicas agudas apresentam duas manifestações clínicas: CAD e EHH¹(D), sendo a última com uma taxa de mortalidade três vezes maior⁵(B). Apesar de mais frequentes em DM tipo 1 (68% dos casos), também aparecem em DM tipo 2 (32% dos casos)⁴(B). Os pacientes maiores de 65 anos que apresentam no quadro clínico inicial coma e hipotensão têm pior prognóstico⁵(B).

2. QUAIS SÃO OS PRINCIPAIS FATORES PRECIPITANTES DE CAD E DE EHH?

Os estados infecciosos são as etiologias mais comuns de CAD e EHH. Observou-se que 90% dos comas metabólicos foram decorrentes de EHH, 40% dos casos em pacientes sem diagnóstico prévio de DM e 61% com alteração do nível de consciência, dos quais 28% em coma. Foram fatores predisponentes: infecção (em 76,6% dos casos), suspensão do tratamento antidiabético (em 10% dos casos) e uso de drogas hiperglicemiantes (em 6,6% dos casos). Os pacientes têm média de idade de $54,6 \pm 9,4$ anos, glicemia média de 956 ± 267 mg/dl, Hb A1c de $12,5 \pm 2,75\%$ e osmolalidade de $349,4 \pm 34,3$ mOsm/l. A taxa de mortalidade total foi de 20%⁶(B).

Entre as infecções, as mais frequentes são as do trato respiratório alto, as pneumonias e as infecções de vias urinárias. Além disso, na prática diária, é importante valorizar outras condições clínicas, tais como, acidente vascular encefálico, ingestão excessiva de álcool, pancreatite aguda, infarto agudo do miocárdio, traumas e o uso de glicocorticoides.

Há diferenças entre crianças e adultos. CAD e hipoglicemia são as principais complicações agudas dos pacientes com DM1, tendo a CAD incidência variada de 15% a 67% no mundo, não sendo conhecida a incidência brasileira. A CAD pode ser a primeira manifestação do DM1 em crianças⁷(B).

Na avaliação retrospectiva de crianças pré-escolares até adolescentes, internadas por CAD, observou-se correlação estatisticamente significativa entre leucocitose e pH ($r = -0,59$ com $p < 0,001$) e leucocitose e bicarbonato ($r = -0,43$ com $p < 0,001$), porém essa leucocitose média de 17.519 (± 9582), com neutrofilia em 50% dos casos não está relacionada com infecção, pois 69% não apresentam infecção; 17,8% têm infecção viral e somente 12,9%, infecção bacteriana. A maioria das crianças com CAD não apresenta evidências de infecção, sendo a leucocitose um marcador de gravidade do quadro da CAD⁸(B).

Em jovens, os distúrbios psiquiátricos associados às irregularidades na condução da dieta e/ou no uso diário de insulina também podem contribuir para a CAD. O uso crescente, na prática psiquiátrica, de compostos denominados de antipsicóticos atípicos para tratamento de transtorno de humor bipolar e esquizofrenia, entre eles olanzapina, clozapina, risperidona

e quetiapina, podem aumentar o risco de distúrbios metabólicos, como ganho de peso, dislipidemia, DM, CAD e pancreatite aguda, com riscos maiores com clozapina e olanzapina e menor com risperidona e quetiapina⁹(B). Entretanto, revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados prospectivos com até um ano de seguimento não encontrou diferenças estatisticamente significativas em anormalidades dos níveis glicêmicos em pacientes em uso de antipsicóticos, lembrando que o tempo de seguimento poderia ser pequeno para quem vai fazer uso dos medicamentos de forma crônica¹⁰(A). Diante da controvérsia ainda não resolvida, o consenso multidisciplinar, até o momento, recomenda que os pacientes usuários desses fármacos façam regularmente correções dos fatores de risco para doenças cardiovasculares e metabólicas, mantendo índice de massa corporal, circunferência abdominal, pressão arterial, glicemias de jejum, perfil lipídico sempre dentro da normalidade¹¹(D). O uso de drogas ilícitas, como a cocaína, é outra causa de episódios recorrentes de CAD entre os jovens¹²(C).

Atualmente, com o crescente uso de bombas de infusão contínua subcutânea de insulina, tem-se observado de maneira não muito comum a incidência de CAD. Isso pode ocorrer devido à obstrução parcial ou total do cateter, provocando redução aguda de infusão de insulina.

Vale lembrar que, em pacientes com DM 1 recém-diagnosticada, a descompensação costuma ser mais prolongada e mais grave; já idosos com diabetes associado a processos infecciosos ou com limitações no autocontrole físico ou psíquico podem evoluir mais facilmente para o EHH.

Recomendação

Os fatores precipitantes de CAD e EHH modificam-se com a idade: em crianças pré-escolares até adolescentes, a CAD pode ser a primeira manifestação do diabetes⁷(B) e a leucocitose relaciona-se com gravidade das crises hiperglicêmicas, não obrigatoriamente com presença de processo infeccioso⁸(B). Já em adultos, leucocitose relaciona-se com probabilidade de infecção⁶(B). Em jovens, devemos investigar o uso de drogas ilícitas¹²(C) ou não¹⁰(A) ⁹(B) como fatores precipitantes das crises.

3. COMO É FEITO O DIAGNÓSTICO DA CAD E DE EHH?

HISTÓRIA E EXAME FÍSICO

O quadro clínico da CAD e do EHH representa a evolução lenta e progressiva de sinais e sintomas de DM descompensado. São eles: poliúria presente em 75% dos casos, polidipsia em 74% dos casos, polifagia em 33% dos casos; (os três 'p' com média de aparecimento de 23 dias \pm 33,9 dias); perda de peso em 43% dos casos (com média de 89,9 dias \pm 97,7 dias), náuseas em 83% dos casos, vômitos 78% dos casos (esses dois últimos sintomas com média de aparecimento de 3,2 dias \pm 3,1 dias), sonolência, torpor e, finalmente, coma, que é geralmente uma ocorrência mais comum no EHH. A frequência dos sintomas não apresenta diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de DM tipo 1 ou DM tipo 2¹³(B).

Ao exame físico, na presença de acidose, pacientes apresentam-se taquicárdicos (FC média de 117 \pm 19 batimentos/min), discretamente hipertensos (PA=135 \pm 23 / 85 \pm 15)¹³(B); pode-se observar a hiperpneia e, em situações mais graves, a respiração de Kussmaul¹(D). A

desidratação com pele seca e fria, língua seca, hipotonia dos globos oculares, extremidades frias, agitação, *fácies* hiperemiada, hipotonia muscular, pulso rápido e pressão arterial variando do normal até o choque¹(D). A intensificação da desidratação dificulta e torna doloroso o deslize dos folhetos da pleura e do peritônio, podendo observar-se defesa muscular abdominal localizada ou generalizada, sendo o quadro de dor abdominal presente em até 51% dos casos¹³(B). Em alguns casos ocorre dilatação, atonia e estase gástrica, agravando o quadro com vômitos de difícil controle. O atraso no início do tratamento da acidose e da desidratação pode evoluir com choque hipovolêmico e até morte.

LABORATÓRIO

A avaliação laboratorial inicial de pacientes com CAD e com EHH deve incluir a determinação de glicose plasmática, fósforo, ureia, creatinina, cetonemia e eletrólitos, inclusive com o cálculo de *anion gap*, análise urinária, cetonúria, gasometria, hemograma e eletrocardiograma. Quando necessário, solicitar radiografia de tórax e culturas de sangue e urina⁵(B)¹(D).

Os critérios diagnósticos para CAD são glicemia \geq 250 mg/dL, pH arterial \leq 7,3, bicarbonato sérico \leq 15 mEq/L e graus variáveis de cetonemia. Em alguns casos, a glicemia pode se encontrar normal ou levemente alta, devido ao uso prévio e inadequado de insulina ou com história de alcoolismo agudo⁵(B)¹(D).

A CAD geralmente é classificada pela gravidade da acidose e é definida como grave quando evoluir com pH venoso $<$ 7,0 e bicarbonato $<$ 5; moderada quando pH venoso entre 7,0 e 7,25 e bicarbonato $<$ 10; leve quando pH venoso entre 7,25 e 7,3 e bicar-

bonato $< 15 \text{ nmol/l}^{5,13}$ (B). Os critérios para o diagnóstico de EHH são glicemia $> 600 \text{ mg/dL}$, osmolalidade sérica $> 320 \text{ mOsm/kg}$ além de bicarbonato $\geq 15 \text{ mEq/L}$ e discreta cetonemia⁵(B)¹(D).

A maioria dos pacientes com crises hiperglicêmicas agudas se apresenta com leucocitose, presente em até 55% dos casos, que pode traduzir apenas intensa atividade adrenocortical¹³(B). O sódio sérico apresenta-se abaixo do normal em 77% dos casos na CAD, devido à transferência osmótica de líquidos do espaço intra para o extracelular, vômitos e, também, pela perda renal associada aos corpos cetônicos. No diagnóstico da CAD, o potássio sérico pode ser elevado (37% dos casos), secundário à acidose, normal (58% dos casos) ou baixo (5% dos casos), dependendo das reservas prévias no intra e extracelular e exige muito cuidado durante o tratamento, pelo risco de arritmias ou até parada cardíaca. Os valores de fosfato plasmático podem se encontrar normais (54% dos casos) ou aumentados (38% dos casos) no momento do diagnóstico e tendem a diminuir com a terapia insulínica¹³(B).

A elevação de ureia e de creatinina reflete a depleção de volume intravascular. Outros achados são a hipertrigliceridemia e a hiperamilasemia, sendo que essa última, quando acompanhada de dor abdominal, pode sugerir diagnóstico de pancreatite aguda¹⁴(D).

Cálculos bioquímicos:

Anion gap: $[\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)]$: normal = 8-10 mEq/L Osmolalidade total efetiva: $2 \times [\text{Na}^+ (\text{mEq/L})] + \text{glicose} (\text{mg/dL}) \div 18$: normal = $290 \pm 5 \text{ mOsm/kg/H}_2\text{O}$.

Recomendações

- Na CAD e no EHH, geralmente estão presentes os sintomas de diabetes descompensado. Na CAD, os sintomas mais comuns são náuseas e vômitos, poliúria e polidipsia¹³(B) e, no EHH, são mais usuais a desidratação e o rebaixamento de nível de consciência⁵(B).
- A avaliação laboratorial inicial de pacientes com CAD e com EHH deve incluir a determinação de glicose plasmática, fósforo, ureia, creatinina, cetonemia, eletrólitos inclusive com o cálculo de *anion gap*, análise urinária, cetonúria, gasometria, hemograma e eletrocardiograma⁵(B). Os critérios diagnósticos para CAD são, glicemia $\geq 250 \text{ mg/dL}$, pH arterial $\leq 7,3$, bicarbonato sérico $\leq 15 \text{ mEq/L}$ e graus variáveis de cetonemia. A CAD é definida como grave, moderada e leve^{5,13}(B). Para o diagnóstico de EHH os critérios são: glicemia $> 600 \text{ mg/dL}$, osmolalidade sérica $> 320 \text{ mOsm/kg}$, além de bicarbonato $\geq 15 \text{ mEq/L}$ e discreta cetonemia⁵(B).

4. COMO DEVE SER FEITA A REPOSIÇÃO DE LÍQUIDOS NA CAD E NO EHH?

O déficit de fluídos em adultos é estimado em aproximadamente 5 L, com perda da quantidade corporal de sódio e potássio na ordem de 20%¹⁵(D). Para a correção da desidratação, na ausência de comprometimentos das funções cardíaca e renal, deve-se iniciar a infusão salina isotônica de NaCl 0,9% endovenosa, em média, 15 a 20 ml/kg ou 1 a 1,5 L na primeira hora, buscando-se restabelecer a perfusão periférica, podendo ser repetido na

segunda hora, se necessário¹(D). A escolha subsequente de fluidos e a via de administração dos mesmos irá depender da evolução dos eletrólitos séricos e da diurese, levando-se em consideração o nível de consciência e a presença de náuseas e vômitos. Em geral, se o paciente evolui com sódio elevado ou normal, deve-se prescrever solução salina hipotônica de NaCl 0,45%, em média, 4 a 14 ml/kg/hora ou 250 a 500 mL/h, caso contrário, se o sódio sérico for baixo, pode-se continuar com solução isotônica de NaCl 0,9%^{1,16}(D).

Em estudo randomizado controlado prospectivo, em pacientes portadores de CAD sem hipovolemia grave e sem comorbidades, comparou-se tratamento com solução salina 0,9% 1000ml/h com 500 ml/h e não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas alterações metabólicas e na morbimortalidade¹⁷(A).

Recomendação

As crises hiperglicêmicas agudas evoluem com desidratação e diminuição da quantidade corporal total de sódio e potássio¹⁵(D). O choque circulatório é raro em adultos e crianças. O tratamento inicial consiste na expansão volêmica para restaurar a perfusão periférica com soluções cristaloides isotônicas¹⁷(A), desde que respeitadas as condições clínicas e hemodinâmicas do paciente¹⁵(D).

5. COMO DEVE SER FEITA A REPOSIÇÃO DE POTÁSSIO NA CE NO EHH?

Adultos com CAD apresentam déficit de potássio corporal total na ordem de 3-6 mmol/kg, sendo escassos dados em crianças¹⁵(D). As variações na depleção das reservas de potássio

corporal total são resultado de múltiplas causas, como caliurese, diminuição da ingestão oral e quadro de vômitos frequentes. Na apresentação inicial do paciente com CAD, apesar do déficit de potássio corporal total, os valores plasmáticos da concentração de potássio raramente são baixos, podendo ser normais ou elevados. Foi demonstrado que, tanto a acidose metabólica como a hiperglicemia resultantes da deficiência relativa ou absoluta de insulina são os fatores determinantes para o aumento da concentração do potássio plasmático na admissão dos pacientes com CAD, além da disfunção renal devido à desidratação e à hiperglicemia, que reduzem a excreção renal de potássio¹⁸(C).

Com a função renal normal, ou seja, com débito urinário de 50 ml/h, inicia-se a infusão de 20 a 30 mEq/L de KCl 19,1% por hora, a cada litro de infusão de fluido, com a proposta de manter o potássio sérico entre 4 e 5 mEq/L¹(D). É importante comentar que esses pacientes, principalmente se evoluírem com falência cardíaca ou renal, devem ser continuamente monitorados do ponto de vista hemodinâmico, para prevenir a sobrecarga de líquidos. Caso o potássio sérico estiver $\geq 5,0$ a 5,2 mEq/L, deve-se acompanhar a cada 2 horas, sem necessidade de reposição imediata¹(D).

Na prática, para agilizar a reposição de potássio, ainda é controverso se a sua dosagem na gasometria poderia substituir a dosagem plasmática. Com base em um estudo australiano¹⁹(B) e outro brasileiro²⁰(B), que compararam a concentração de potássio realizada nos analisadores de gasometria em relação ao potássio no plasma, pode-se concluir que, apesar da dosagem de potássio na gasometria ser tecnicamente mais rápida e fácil, não deve

na prática substituir a dosagem plasmática, pois o resultado da concentração de potássio na gasometria infere o valor para baixo em relação ao valor real do potássio plasmático, podendo contribuir para o atraso na instituição da terapia insulínica quando o potássio for $< 3,3$ mEq/L^{19,20}(B).

Recomendação

Nas crises hiperglicêmicas agudas, ocorre depleção do potássio corporal total, porém na apresentação inicial da CAD, a concentração do potássio plasmático pode estar normal ou elevada, devido à deficiência de insulina¹⁸(C). A terapia com insulina, a correção da acidose e a expansão do volume contribuem para a diminuição da concentração do potássio sérico¹⁵(D). Para a prevenção da hipocalemia, a reposição de potássio deve ser prontamente iniciada na presença de débito urinário e avaliada sua manutenção após a dosagem do potássio sérico¹(D).

6. DEVEMOS INICIAR A INSULINOTERAPIA IMEDIATAMENTE APÓS O DIAGNÓSTICO DE CAD E DO EHH?

A insulino terapia é indispensável para normalização da glicemia no portador de CAD e/ou EHH, interrompendo a lipólise e cetogênese, além de melhorar a captação periférica da glicose. A correção da acidemia por meio da insulino terapia não é imediata, necessitando de um tempo maior para avaliação. Como a administração da insulina conduz o potássio para dentro das células, sempre teremos hipocalemia e, dessa forma, a insulino terapia somente deve ser iniciada se o potássio sérico estiver $\geq 3,3$ mEq/L, devido ao risco de arritmias e até parada cardíaca^{21,22}(A)⁵(B).

A dosagem do potássio pode apresentar três resultados: dentro na normalidade em 58,6% dos casos, alta em 36,3% dos casos, quando há associação de redução da função renal e baixa em 4,6% dos casos¹³(B).

Recomendação

Recomenda-se a dosagem do potássio e aguardar o seu resultado, antes de iniciar a insulino terapia, pois o nível de potássio sérico necessita estar $> 3,3$ mEq/l para paciente receber insulino terapia^{21,22}(A). Antes disso, deve-se insistir na hidratação¹⁷(A).

7. QUAL É A DOSE, O TIPO E A VIA DE ADMINISTRAÇÃO DA INSULINA DURANTE O TRATAMENTO DA CAD E EHH? DEVE-SE REALIZAR BOLUS INICIAL?

A administração de insulina é a base para o tratamento das crises hiperglicêmicas, essencialmente devido à situação de deficiência de insulina. Atualmente, o uso de baixas doses de insulina de ação rápida (0,1 UI/kg/h) em infusão contínua endovenosa é o tratamento de escolha, padronizado nos consensos das crises hiperglicêmicas agudas em crianças, adolescentes e adultos^{1,15,23}(D), fundamentados em ensaios clínicos, tanto em crianças e adolescentes²⁴(A) como em adultos²⁵(A). Comparado com o uso de altas doses de insulina, o uso de baixas doses de insulina permite um nível contínuo de insulina plasmática que neutraliza a resistência insulínica, inibe a cetose e suprime a produção endógena de glicose para corrigir a hiperglicemia, além de reduzir as principais morbidades do tratamento intensivo com insulina: os episódios hipoglicêmicos e a hipocalemia²⁶(B).

Um estudo comparou a dose de insulina administrada em crianças portadoras de DM1 e CAD, das quais 64% maiores de 11 anos e, na média, com 7,2 anos de doença. A infusão contínua endovenosa de insulina regular na dose padrão de 0,1 UI/kg/h foi comparada com a dose de 0,05 UI/kg/h, não demonstrando diferenças na correção da glicemia e do pH sanguíneo entre os dois grupos, nas 6 primeiras horas de admissão. Foram observadas diferenças significativas de tratamento na manutenção de alteração na Escala de Glasgow ≤ 13 no grupo com a dose padrão, com $\chi^2 = 3,1$, $p=0,047$ e na frequência de hipoglicemia, maior do grupo de dose padrão, com $\chi^2 = 3,63$, $p=0,047$. Há necessidade de confirmar esses pequenos benefícios encontrados com a menor dose de insulina por meio de avaliação duplo-cega²⁶(B).

O *bolus* inicial de insulina regular endovenosa na dose 0,1 UI/kg pode ser realizado, segundo o consenso de tratamento de crises hiperglicêmicas em adultos da *American Diabetes Association*¹(D). No entanto, o consenso dessa mesma entidade para o tratamento de CAD em crianças e adolescentes não recomenda tal procedimento, devido ao aumento do risco de edema cerebral²⁷(B)²³(D).

Na prática clínica, a correção da deficiência de insulina é iniciada duas horas após o período da hidratação, com 0,1 UI/kg/h de insulina regular em bomba de infusão contínua para uso endovenoso. Dilui-se 50 UI de insulina regular em 50 mL de SF 0,9%²³(D). Calculando-se, por exemplo, para um paciente de 70 kg: dose de insulina regular 0,1 UI/kg/h x 70 kg = 7 UI/h, sendo a concentração aproximada da solução de 1 UI/mL, infundiria-se 7 mL da solução por hora. Com a evolução do tratamento, quando

a glicemia sérica na CAD atingir 250 mg/dL e, no EHH 300 mg/dL, deve-se iniciar o soro glicosado a 5% associado à hidratação com SF 0,9% e diminuir a infusão de insulina regular para 0,02 a 0,05 UI/kg/h até a resolução da CAD ou EHH, além de ir preparando o paciente para o regime de insulina basal/*bolus* em múltiplas doses, 2 horas antes da transição da via endovenosa para a subcutânea^{1,15,23}(D).

A via de administração por infusão contínua endovenosa de insulina regular é mais indicada devido sua meia-vida curta e maior previsibilidade, contudo estudo randomizado comparou as três vias: subcutânea, intramuscular e endovenosa, não obtendo diferenças estatisticamente significativas entre as vias em relação aos parâmetros estudados: glicemia plasmática, acetona sanguínea, pH, bicarbonato sérico e glicosúria²⁸(A). Outro estudo concluiu que o uso de insulina regular por via subcutânea é igualmente eficaz quando comparado à infusão contínua endovenosa²⁹(A). No entanto, em pacientes com má perfusão tecidual, a absorção local de insulina por outras vias, que não a endovenosa, fica prejudicada, sendo essa última via obrigatória³⁰(A).

Os análogos de insulina ultrarrápida são seguros no tratamento da CAD³¹(A)³²⁻³⁵(B). Estudos prospectivos que compararam os análogos de insulina ultrarrápidas lispro e aspart por via subcutânea, a cada hora ou a cada duas horas, em pacientes com CAD leve a moderada, e sem complicações (na dose inicial de 0,3 UI/kg, seguido de 0,1 UI/kg/h para correção da glicemia até 250 mg/dL, seguido de doses de 0,05 a 0,1 UI/kg/h até a resolução da CAD) *versus* o tratamento padrão com insulina regular (0,1 UI/kg/h) em infusão contínua endovenosa,

não demonstrou diferenças significativas em relação a parâmetros bioquímicos (glicemia, bicarbonato sérico e pH), dose total de insulina, duração do tratamento para correção da hiperglicemia e tempo total para correção da CAD em relação ao tratamento padrão³³⁻³⁵(B). Além de os análogos de insulina ultrarrápida serem administrados dentro e fora de unidade de terapia intensiva³³(B).

O análogo de insulina ultrarrápida glulisina foi avaliado em um estudo randomizado em adultos em comparação ao tratamento com insulina regular, ambos na dose de 0,1 UI/kg/h e em infusão contínua endovenosa até a resolução da CAD, além de comparar, ainda, a transição para o uso de regime basal/*bolus* por via subcutânea do análogo de insulina de ação lenta glargina associado à glulisina *versus* o tratamento com insulina NPH associado à insulina regular. Os resultados desse estudo indicaram que a glulisina é igualmente eficaz à insulina regular, durante o tratamento agudo da CAD³⁴(B). A transição após a resolução da CAD para o grupo glargina e glulisina ou insulina NPH e insulina regular possui controle glicêmico semelhante, porém com menor número de eventos hipoglicêmicos no grupo glargina e glulisina (41% *versus* 15%, com $p=0,03$)³⁴(B).

Um estudo brasileiro, randomizado, comparou o tratamento de 60 episódios de CAD em crianças e adolescentes com análogo de insulina ultrarrápida lispro ($n=30$, média de idade=11,3 anos) por via subcutânea na dose de 0,15 UI/kg, a cada 2 horas, *versus* insulina regular em infusão contínua endovenosa ($n=30$, média de idade=12,1 anos) na dose 0,1 UI/kg/h. Os dois esquemas terapêuticos conseguiram atingir glicemias de 250 mg/dl em 6 horas, sem diferenças estatisticamente significativas, porém a acidose

metabólica e a cetose foram resolvidas nas mesmas 6 horas quando em uso de insulina regular em infusão contínua endovenosa, necessitando de mais 6 horas para correção desses parâmetros quando em uso de insulina ultrarrápida lispro, porém sem levar a complicações clínicas. Lispro levou a menos hipoglicemias leves e menos hipocalemia, porém estes valores não foram estatisticamente significativos³⁵(B).

Recomendação

O tratamento mais indicado para as crises hiperglicêmicas agudas é com insulina regular em baixas doses (0,1 UI/kg/h)²⁶(B) em infusão contínua endovenosa^{1,15,23}(D), tanto em crianças como em adolescentes²⁴(A) e adultos²⁵(A). O uso de baixas doses de insulina regular diminui os episódios de hipoglicemia e hipocalemia²⁶(B). As vias de administração (subcutânea, intramuscular e endovenosa) de insulina regular são igualmente efetivas^{28,29}(A), exceção se faz ao paciente com má perfusão tecidual, em que a via endovenosa é obrigatória³⁰(A). O *bolus* inicial com insulina regular endovenosa não deve ser realizado em crianças e adolescentes, pelo maior risco de edema cerebral²⁷(B). Os análogos de insulina ultrarrápidas são seguros no tratamento da CAD, em crianças, adolescentes³⁵(B) e adultos^{33,34}(B), sendo uma alternativa que dispensa a necessidade de bomba de infusão contínua de insulina.

8. QUANDO E COMO DEVEMOS REPOR O BICARBONATO DE SÓDIO NA CETOACIDOSE DIABÉTICA?

Há consenso que, no tratamento da CAD, é necessário corrigir a causa que levou ao distúrbio e a indicação de bicarbonato de sódio na CAD é ainda controversa. Compararam-se condutas de

nefrologistas e intensivistas por meio de inquérito. As diferenças encontradas foram estatisticamente significativas, onde 40% dos intensivistas administram bicarbonato somente quando $\text{pH} < 7,0$ e somente 6% dos nefrologistas esperam até este valor de pH . Mais de 80% dos nefrologistas consideram o valor do PCO_2 na tomada de decisão, e somente 59% dos intensivistas. Cetoacidose diabética teve a maior variação de conduta, com 60% dos nefrologistas usando bicarbonato *versus* 28% dos intensivistas ($p < 0,01$). Ambos os grupos administram bicarbonato visando à correção de pH arterial para $7,2^{36}$ (D). Partes dessas diferenças de conduta devem ser decorrentes de atendimento a populações distintas, pois pacientes com redução da função renal já têm déficit permanente de bicarbonato.

A acidose metabólica grave pode alterar a função miocárdica, causar vasodilatação cerebral e até coma³⁷(B)³⁸(C). Porém, estudos com pequena população com acidose moderada a grave decorrente de CAD ($\text{pH} < 7,1$, com pH entre 6,83 e 7,08) não demonstraram benefícios estatisticamente significativos no uso de bicarbonato comparando grupo tratado e grupo não tratado, não havendo diferenças no tempo necessário para que o nível de glicose chegasse a 250 mg/dl, que o pH chegasse a 7,3 e o nível de bicarbonato voltasse a 15 mEq/l³⁹⁻⁴¹(A)³⁷(B). Avaliados parâmetros clínicos como frequência cardíaca, frequência respiratória, estado de consciência, além dos valores laboratoriais de gasometria, glicemia, ureia, sódio e potássio, também não foram encontrados benefícios no uso de bicarbonato⁴¹(A). Os riscos de uso inapropriado de bicarbonato de sódio são a alcalose metabólica, acidose liquórica paradoxal, edema cerebral, hipopotassemia e anóxia tecidual^{1,14}(D).

Quando o pH estiver $\leq 7,0$, pode-se usar baixas doses de bicarbonato de sódio³⁸(C)^{1,14}(D). Utiliza-se 50 mEq/L de bicarbonato de sódio endovenoso, se pH estiver entre 6,9 e 7,0 e 100 mEq/L, se o pH estiver menor que 6,9^{1,14}(D)³⁸(C). Para a administração do bicarbonato, recomenda-se diluir em 400 ml de água destilada e infundir na velocidade de 200 ml/h¹(D). Deve-se repetir a gasometria 2 horas após³⁷(B).

Recomendação

A administração de bicarbonato não acelera o tempo de recuperação dos vários desfechos avaliados na correção da CAD (pH , bicarbonato e glicemia)³⁹⁻⁴¹(A), nem modifica desfechos clínicos do quadro de CAD⁴¹(A). Assim, os trabalhos demonstram não existir benefícios estatisticamente significativos no uso de bicarbonato de sódio em pacientes com acidose moderada ou grave³⁹⁻⁴¹(A)³⁷(B). Os riscos de uso inapropriado de bicarbonato de sódio são alcalose metabólica, acidose liquórica paradoxal, edema cerebral, hipopotassemia e anóxia tecidual^{1,14}(D).

9. QUANDO E COMO DEVEMOS REPOR FOSFATO DURANTE A CETOACIDOSE DIABÉTICA?

Em adultos, o déficit de fosfato varia de 0,5 a 2,5 mmol/L por kg de peso corporal, com média de 1,0 mmol/L/kg, contudo, na apresentação, o valor sérico de fosfato é frequentemente normal ou aumentado^{1,15}(D). A depleção de fosfato intracelular ocorre principalmente devido a sua perda por diurese osmótica na CAD, porém, após o início do tratamento com a administração de insulina, o fosfato retorna às células, diminuindo seus valores plasmáticos¹(D).

A hipofosfatemia pode ser observada após 30 minutos do início do uso de insulina para

correção de CAD; a magnitude e a rapidez dessa queda sérica do fosfato estão relacionadas ao uso de altas doses de insulina (1,0 U/kg/h)⁴²(B), porém a CAD deve ser tratada com doses baixas de insulina²⁸(A).

A hipofosfatemia leve é um achado comum e, geralmente, assintomático durante a terapia da CAD, e não está indicada a reposição de sais de fosfato de rotina, em parte devido ao risco de hipocalcemia⁴³(A). Ao mesmo tempo, há evidências que demonstrem diferenças não estatisticamente significativas no tempo de repostas para atingir valores normais para glicose, bicarbonato de pH, com ou sem correção da hipofosfatemia⁴³(A)⁴²(B).

No entanto, para evitar disfunção cardíaca, fraqueza muscular e insuficiência respiratória, a hipofosfatemia pode ser corrigida na presença de disfunção cardíaca prévia, anemia, depressão respiratória e quando a concentração de fosfato sérico for menor que 1 mg/dL. A reposição, quando indicada, deve ser realizada com 20 a 30 mEq/L de fosfato de potássio durante a reposição de fluídos, com infusão máxima em hipofosfatemia grave na taxa de 4,5 mmol/h de fosfato, equivalente a 1,5 ml/h de fosfato de potássio¹(D).

Recomendação

Não existe evidências de benefício clínico da reposição rotineira de fosfato na CAD^{28,43}(A). Na presença de hipofosfatemia grave e em condições clínicas como anemia, disfunção cardíaca e respiratória, a reposição de fosfato é incentivada para evitar a piora clínica¹(D). A correção da hipofosfatemia pode gerar hipocalcemia⁴³(A). A depleção de fosfato persiste vários dias após a resolução da CAD¹(D). Não existem estudos de reposição de fosfato no EHH¹(D).

10. QUAIS SÃO AS COMPLICAÇÕES MAIS COMUNS DE CAD E DE EHH?

As complicações mais comuns da CAD e do EHH são a hipoglicemia secundária ao uso inapropriado de insulina, a hipopotassemia devido à administração de doses inadequadas de insulina e/ou de bicarbonato de sódio, hiperglicemia secundária à interrupção de infusão de insulina sem cobertura correta de insulina subcutânea, hipoxemia, edema agudo de pulmão e hiperclorêmia devido à infusão excessiva de fluídos⁴⁴(D). Não há diferenças estatisticamente significativas na proporção de hipopotassemia quando comparados CAD tratadas com insulina em *bolus* em relação à insulina contínua, porém há hipoglicemia mais frequente no primeiro grupo, com $p=0,03$ ⁴⁵(B).

O edema cerebral ocorre em 0,3% a 1% das crianças, mas é a principal causa de morte em crianças com CAD⁴⁶(A). O edema cerebral é uma complicação extremamente rara no adulto, mas pode evoluir com herniação de tronco cerebral e parada cardiorrespiratória em 20-40% dos adultos e até 80% das crianças³(B). Os mecanismos responsáveis pelo edema cerebral ainda são desconhecidos, mas acredita-se que depende de variação biológica individual e da gravidade do distúrbio metabólico⁴⁷(B). Ainda faltam trabalhos consistentes definindo se a administração de fluídos contribui para o edema cerebral em crianças. Há trabalhos negando essa associação⁴⁸(B) e o único trabalho que discorda apresenta intervalo de confiança muito alargado (OR=6,55 com IC 95% 1,38-30,97)⁴⁹(B). O edema cerebral deve ser tratado prontamente com infusão intravas-

cular de manitol a 20%. A correção gradual da glicemia e da osmolalidade pode prevenir edema cerebral clínico.

As doenças agudas rinocerebrais denominadas genericamente de mucormicose, infecções agudas por fungos, ocorrerem principalmente em indivíduos imunossuprimidos e devem ser investigadas em portadores de DM com CAD, pois o diagnóstico precoce e tratamento correto são fundamentais para evitar desfecho fatal⁵⁰(C). A insuficiência renal aguda, a rabdomiólise e os fenômenos tromboembólicos são incomuns e, quando presentes, são secundários à desidratação grave⁴⁴(D).

Recomendação

As complicações mais comuns da CAD e do EHH são a hipoglicemia secundária ao uso inapropriado de insulina, a hipopotassemia devido à administração de doses inadequadas de insulina e/ou de bicarbonato de sódio⁴⁵(B), hiperglicemia secundária à interrupção de infusão de insulina sem cobertura correta de insulina subcutânea, hipoxemia, edema agudo de pulmão e hiperclorêmia devido à infusão excessiva de fluidos⁴⁴(D). Hipoglicemia acontece mais com o uso de insulina em *bolus* do que com uso contínuo⁴⁵(B). A complicação mais grave é o edema cerebral que ocorre em 0,3 a 1% das crianças⁴⁶(A), sendo uma complicação

extremamente rara no adulto, mas pode evoluir com herniação de tronco cerebral e parada cardiorrespiratória em 20-40% dos adultos e até 80% das crianças⁴⁴(D).

11. QUAIS SÃO OS CRITÉRIOS DE CONTROLE DE CAD E DE EHH?

Na prática, os critérios utilizados para definir o controle laboratorial da CAD incluem glicemias ≤ 200 mg/dL, bicarbonato sérico ≥ 18 mEq/L e $\text{pH} \geq 7,3$ ^{1,23,51,52}(D). Para o EHH, os critérios para controle laboratorial e clínico são osmolalidade < 315 mOsm/kg com o paciente alerta¹(D). Assim que o paciente conseguir se alimentar e estiver bem controlado do ponto de vista clínico e laboratorial, inicia-se a insulinoterapia basal com insulina humana de ação intermediária ou com análogos de insulina de longa ação, associada às múltiplas injeções de insulina regular ou análogos de insulina ultrarrápidos antes das refeições^{1,23,51,52}(D).

Recomendação

Na prática, os critérios utilizados para definir o controle laboratorial da CAD incluem glicemias ≤ 200 mg/dL, bicarbonato sérico ≥ 18 mEq/L e $\text{pH} \geq 7,3$ ^{1,23,51,52}(D). Para o EHH, os critérios para controle laboratorial e clínico são osmolalidade < 315 mOsm/kg com o paciente alerta¹(D).

REFERÊNCIAS

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1335-43.
2. White NH. Diabetic ketoacidosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:657-82.
3. Castro L, Morcillo AM, Guerra-Júnior G. Cetoacidose diabética: perfil de tratamento em Hospital Universitário. *Rev Assoc Med Bras* 2008;54:548-53.
4. Wang ZH, Kihl-Selstam E, Eriksson JW. Ketoacidosis occurs in both Type 1 and Type 2 diabetes--a population-based study from Northern Sweden. *Diabet Med* 2008;25:867-70.
5. Gouni-Berthold I, Krone W. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state. *Med Klin (Munich)* 2006;101 Suppl 1:100-5.
6. Campos MV, Bastos M, Martins T, Leitão P, Lemos M, Carvalheiro M, et al. Diabetic hyperosmolality. Retrospective study of 60 cases. *Acta Med Port* 2003;16:13-9.
7. Castro L, Morcillo AM, Gerra Jr G. Cetoacidose diabética em criança: perfil de tratamento em hospital universitário. *Rev Assoc Med Bras* 2008;54:548-53.
8. Flood RG, Chiang VW. Rate and prediction of infection in children with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med* 2001;19:270-3.
9. Nasrallah HA, Newcomer JW. Atypical antipsychotics and metabolic dysregulation: evaluating the risk/benefit equation and improving the standard of care. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(5 Suppl 1):S7-14.
10. Bushe CJ, Leonard BE. Blood glucose and schizophrenia: a systematic review of prospective randomized clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1682-90.
11. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596-601.
12. Franzen D, Rentsch KM, Fischer-Vetter J, Stäubli M. "Ghost peak" in gas chromatography in a delirious woman with severe metabolic acidosis. Intoxication with an unknown substance? *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:2770-3.
13. Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. *Arch Intern Med* 2004;164:1925-31.
14. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, Murphy MB, Stentz FB. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1541-52.

15. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, et al; European Society for Paediatric Endocrinology; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;113:e133-40.
16. 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.
17. Caputo DG, Villarejo F, Valle GB, Díaz Aguiar P, Apezteguia CJ. Hydration in diabetic ketoacidosis. What is the effect of the infusion rate? *Medicina (B Aires)* 1997;57:15-20.
18. Adrogue HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine (Baltimore)* 1986;65:163-72.
19. Fu P, Douros G, Kelly AM. Does potassium concentration measured on blood gas analysis agree with serum potassium in patients with diabetic ketoacidosis? *Emerg Med Australas* 2004;16:280-3.
20. Robles FC, Dias FG, Spressão M, Matos PN, Laguna Neto D, Pires AC. Cetoacidose diabética no pronto atendimento: existe diferença na concentração do potássio mensurado na gasometria venosa e o potássio plasmático? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53(Suppl 3):S351-2.
21. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, Mulligan P, Keyler T, Temponi A, et al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2009;32:1164-9.
22. Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, Matteri R, Karas J. Is a priming dose of insulin necessary in a low-dose insulin protocol for the treatment of diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* 2008;31:2081-5.
23. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA; American Diabetes Association. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29:1150-9.
24. Burghen GA, Etteldorf JN, Fisher JN, Kitabchi AQ. Comparison of high-dose and low-dose insulin by continuous intravenous infusion in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Care* 1980;3:15-20.
25. Heber D, Molitch ME, Sperling MA. Low-dose continuous insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Prospective comparison with "conventional" insulin therapy. *Arch Intern Med* 1977;137:1377-80.
26. Puttha R, Cooke D, Subbarayan A, Odeka E, Ariyawansa I, Bone M, et al; North West England Paediatric Diabetes Network. Low dose (0.05 units/kg/h) is comparable with standard dose (0.1 units/kg/h) intravenous insulin infusion for the initial treatment of diabetic ketoacidosis in children with type 1

- diabetes-an observational study. *Pediatr Diabetes* 2010;11:12-7.
27. Lindsay R, Bolte RG. The use of an insulin bolus in low-dose insulin infusion for pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care* 1989;5:77-9.
28. Fisher JN, Shahshahani MN, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes. *N Engl J Med* 1977;297:238-41.
29. Drop SL, Duval-Arnould JM, Gober AE, Hersh JH, McEnery PT, Knowles HC. Low-dose intravenous insulin infusion versus subcutaneous insulin injection: a controlled comparative study of diabetic ketoacidosis. *Pediatrics* 1977;59:733-8.
30. Soler NG, FitzGerald MG, Wright AD, Malins JM. Comparative study of different insulin regimens in management of diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1975;2:1221-4.
31. Ersoz HO, Ukinc K, Kose M, Erem C, Gunduz A, Hacıhasanoglu AB, et al. Subcutaneous lispro and intravenous regular insulin treatments are equally effective and safe for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in adults patients. *Int J Clin Pract* 2006;4:429-33.
32. Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J, Cuervo R, Park L, Freire AX, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *AM J Med.* 2004;117:291-6.
33. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004;27:1873-8.
34. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, Mulligan P, Keyler T, Temponi A, et al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2009;32:1164-9.
35. Della Manna T, Steinmetz L, Campos PR, Farhat SC, Schwartsman C, Kuperman H, et al. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2005;28:1856-61.
36. Kraut JA, Kurtz I. Use of base in the treatment of acute severe organic acidosis by nephrologists and critical care physicians: results of an online survey. *Clin Exp Nephrol* 2006;10:111-7.
37. Viallon A, Zeni F, Lafond P, Venet C, Tardy B, Page Y, et al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med* 1999;27:2690-3.
38. Guneysel O, Guralp I, Onur O. Bicarbonate therapy in diabetic ketoacidosis *Bratisl Lek Listy* 2008;109:453-4.
39. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986;105:836-40.

40. Hale PJ, Crase J, Natrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:1035-8.
41. Gamba G, Oseguera J, Castrejón M, Gómez-Pérez FJ. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. A double blind, randomized, placebo controlled trial. *Rev Invest Clin* 1991;43:234-8.
42. Riley MS, Schade DS, Eaton RP. Effects of insulin infusion on plasma phosphate in diabetic patients. *Metabolism* 1979;28:191-4.
43. Fisher JN, Kitabchi AE. A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:177-80.
44. Rosenbloom AL. Hyperglycemic crises and their complications in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:5-18.
45. Butkiewicz EK, Leibson CL, O'Brien PC, Palumbo PJ, Rizza RA. Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Bolus insulin injection versus continuous insulin infusion. *Diabetes Care* 1995;18:1187-90.
46. Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001;85:16-22.
47. Levin DL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:320-9.
48. Mel JM, Werther GA. Incidence and outcome of diabetic cerebral oedema in childhood: are there predictors? *J Paediatr Child Health* 1995;31:17-20.
49. Hom J, Sinert R. Evidence-based emergency medicine/critically appraised topic. Is fluid therapy associated with cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis? *Ann Emerg Med* 2008;52:69-75.
50. Safar A, Marsan J, Marglani O, Al-Sebeih K, Al-Harbi J, Valvoda M. Early identification of rhinocerebral mucormycosis. *J Otolaryngol* 2005;34:166-71.
51. Barone B, Rodacki M, Cenci MC, Zajdenverg L, Milech A, Oliveira JE. Diabetic ketoacidosis in adults: update of an old complication. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51:1434-47.
52. Sherry NA, Levitsky LL. Management of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatr Drugs* 2008;10:209-15.