

CETOACIDOSE DIABÉTICA

• DEFINIÇÃO

A cetoacidose diabética (CAD) é uma emergência médica e caracteriza-se por uma deficiência relativa ou absoluta de insulina pelas células beta do pâncreas, ou da falha na administração exógena da insulina, ou ainda da ineficácia de ação da insulina circulante devido ao antagonismo exercido por hormônios contrarreguladores (glucagon, catecolaminas, cortisol e hormônio do crescimento) com acúmulo de corpos cetônicos e acidose metabólica. Pode ocorrer na evolução do diabetes melito tipo 1 (DM1) e diabetes melito tipo 2 (DM2) ¹.

• FATORES PRECIPITANTES

Os principais fatores precipitantes da CAD são:

- Omissão da insulino terapia
- Infecções (principalmente pulmonares)
- Situações de stress agudo: Acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), pancreatite aguda, traumatismo, choque, hipovolemia, queimaduras, embolismo pulmonar, isquemia mesentérica.
- Gestação
- Outras patologias associadas (acromegalia, hemocromatose, hipertireoidismo)
- Problemas na bomba de insulina
- Abuso de substâncias (álcool, cocaína)
- Uso de medicamentos: corticosteróides, diuréticos(tiazídicos, clortalidona), agentes simpaticomiméticos (albuterol, dopamina, dobutamina, terbutalina, ritodrina), bloqueadores α -adrenérgicos, bloqueadores β -adrenérgicos, pentamidina, inibidores de protease, somatostatina, fenitoína, antipsicóticos atípicos (loxapina, glucagon, interferon, bloqueador de canal de cálcio, clorpromazina, diazóxido, cimetidina, encainida, ácido etacrínico)
- Transtornos alimentares (compulsão alimentar, bulimia)

• INCIDÊNCIA

Nos EUA e em países desenvolvidos, a CAD é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com DM1 abaixo de 20 anos de idade, com taxa de mortalidade de 0,15 a 0,31% .

Em crianças e adolescentes 25 a 40% dos casos manifestam-se como quadro inicial da diabetes mellitus tipo1, destes 15% com quadro grave.

Crianças abaixo de 4 anos, no qual os sinais e sintomas são difíceis de serem reconhecidos, a incidência de CAD é maior e mais severa. É muito rara no período neonatal.

• FISIOPATOLOGIA

A CAD resulta da deficiência profunda de insulina, seja ela absoluta ou relativa, e do excesso de hormônios contra-reguladores, como glucagon, cortisol e catecolaminas ³. Nesta circunstância, tecidos sensíveis à insulina passam a metabolizar principalmente gorduras ao invés de carboidratos. Como a insulina é um hormônio anabólico, sua deficiência favorece processos catabólicos, como lipólise, proteólise e gliconeogênese¹.

Na CAD, a hiperglicemia gerada promove diurese osmótica e subsequente desidratação e perda de eletrólitos pela urina, com hipoperfusão tissular e redução da taxa de filtração glomerular. Paralelamente, o aumento dos hormônios contrarreguladores, promovem proteólise com gliconeogênese, gliconeólise, redução da utilização periférica de glicose e lipólise. Os três primeiros contribuem para o aumento da glicemia, enquanto o último viabiliza a produção de ácidos graxos livres e de corpos cetônicos (cetogênese) - acetoacetato e betahidroxibutirato (BOHB). Esses cetoácidos consomem o sistema tampão de bases do organismo e causam

acidose metabólica. A acidemia láctica proporcionada pela desidratação e hipoperfusão tissular agrava a acidose metabólica.

Desidratação progressiva (por diurese osmótica e vômitos), acidose metabólica, distúrbios eletrolíticos e hiperosmolaridade estimulam ainda mais a liberação dos hormônios contrarreguladores do estresse, que atuam perpetuando o quadro e criando um ciclo vicioso, só quebrado quando o tratamento adequado é instaurado¹.

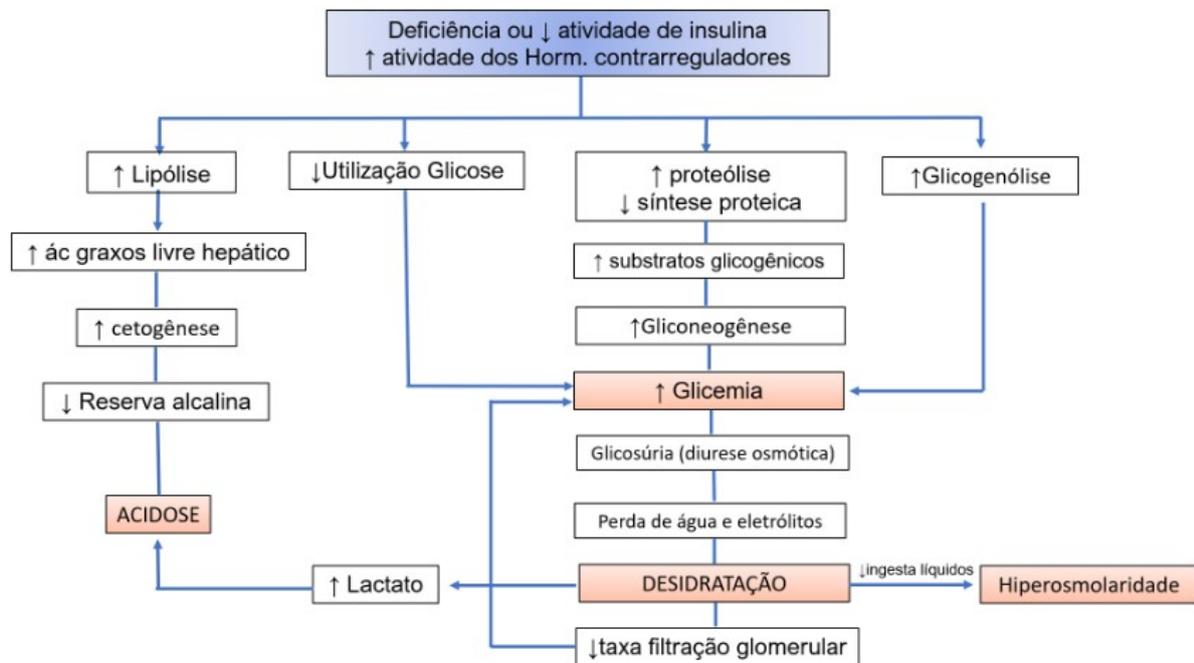


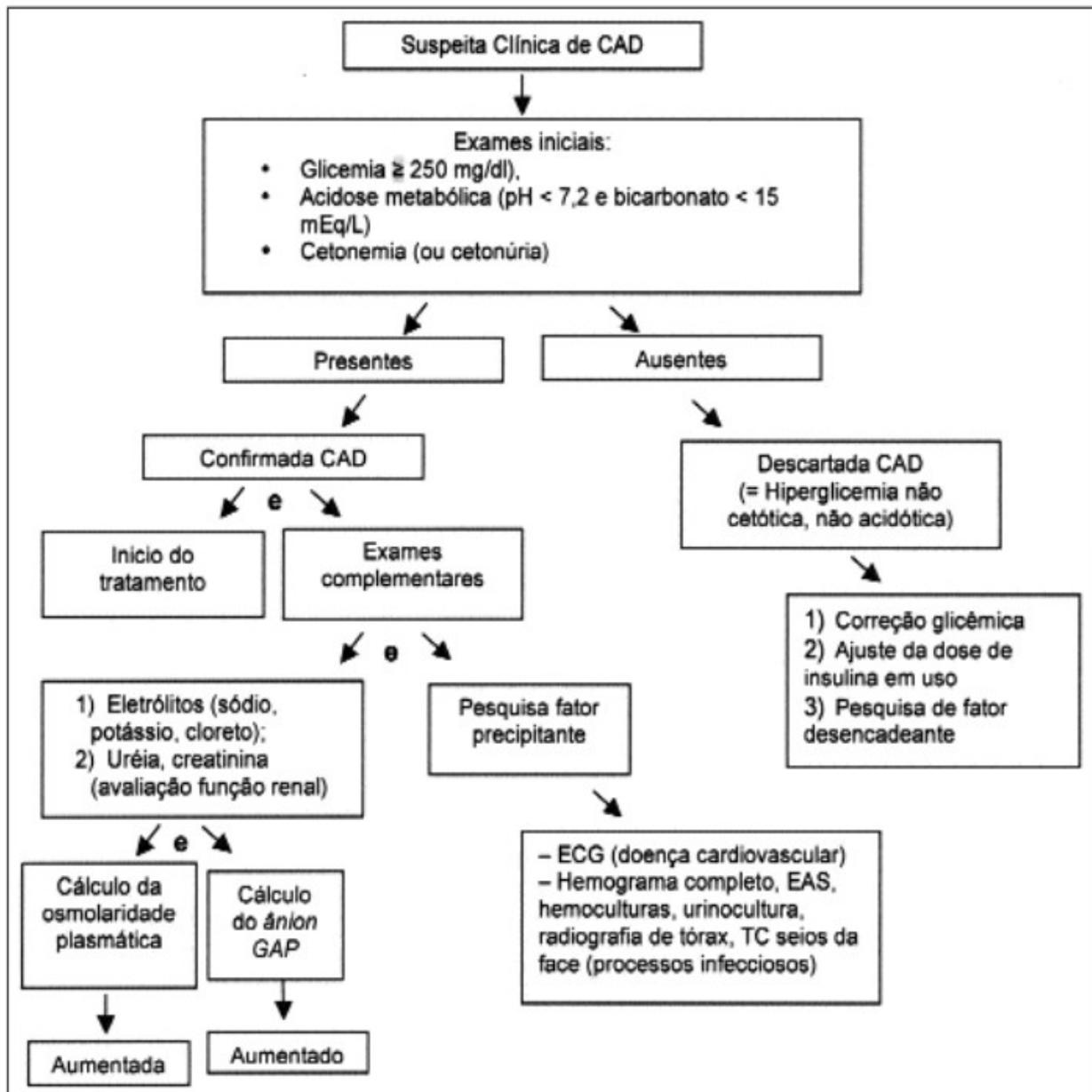
Figura 1- Fisiopatologia da CAD (American Diabetes Association)

- **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

No período antecedendo a CAD, há manifestações referentes à descompensação metabólica, como poliúria, polifagia, polidipsia e cansaço. Com a instalação da CAD, são observados anorexia, náuseas e vômitos, que podem agravar a desidratação. Cefaléia, mal-estar, parestesia e dor abdominal também são comuns³.

Com progressão da CAD, pode haver alteração do nível de consciência, embora coma só ocorra em cerca de 10% dos pacientes². É importante lembrar que a existência de DM nem sempre é mencionada, pois a CAD pode ser a forma de apresentação inicial da doença.

O exame físico revela desidratação, com mucosas ressecadas, turgor cutâneo diminuído e língua pregueada. Há taquicardia, hálito cetônico (de “maçã passada”) e alterações do ritmo respiratório. Inicialmente há taquipnéia, que é seguida por ritmo de Kussmaul, podendo evoluir para respiração superficial em casos mais graves. Pode ainda haver hipotensão arterial. Na avaliação clínica, devem ser pesquisados sinais e sintomas sugestivos de possíveis condições desencadeantes, para que estas possam ser corrigidas, facilitando a recuperação da CAD. Alguns fatores são considerados como sugestivos de pior prognóstico, como a ocorrência da complicação em pacientes nos extremos etários, a presença de hipotensão arterial³ ou de hipotermia⁴.



Adaptado de English & Williams, 2004 (2) e de Kitabchi e cols., 2001 (62).

• INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR

➤ GLICEMIA

É elevada, geralmente entre 250 e 850 mg/dl, com a maioria dos casos entre 400 e 800 mg/dl. Os menores valores são encontrados em crianças, pacientes em jejum prolongado, em uso de biguanidas ou no período gestacional. Na gestação, apesar de haver maiores níveis de hormônios hiperglicemiantes (cortisol, lactogênio placentário, progesterona), há aumento do consumo de glicose pelo feto e pela placenta, o que faz com que os níveis séricos de glicose diminuam rapidamente nos estados catabólicos⁵. Os maiores valores de glicemia são vistos em pacientes idosos.

➤ **CETOSE**

Associado a cetonemia >3,0 mmol/L (31 mg/dl) ou cetonúria (> 80mg/dl) e graus variados de desidratação

➤ **URÉIA E CREATININA**

Podem ser elevadas, por desidratação e azotemia pré-renal. O aumento da proteólise também pode contribuir para aumentar a uréia plasmática.

➤ **HEMOGRAMA COMPLETO**

O hematócrito pode se elevar por hemoconcentração e desidratação. Geralmente há leucocitose, possivelmente acompanhada de desvio para esquerda, mas contagem leucocitária acima de 25.000–30.000/mm³ é sugestiva de infecção.

➤ **AMILASE E CPK** podem estar elevadas.

➤ **URINA I**

Além de demonstrar cetonúria, pode revelar alterações sugestivas de infecção urinária (possível fator desencadeante da CAD), cilindros hialinos ou granulosos, aumento de densidade urinária e albuminúria.

➤ **SÓDIO (NA⁺)**

O Na⁺ corporal total está diminuído por perda urinária desse íon. A concentração plasmática, por outro lado, pode ser elevada ou diminuída. Concentração elevada significa perda de água superior à perda de sódio e concentração diminuída pode ser dilucional ou por hiperglicemia e seu efeito osmótico. A concentração plasmática deve ser corrigida de acordo com a glicemia, para interpretação correta: para cada 100 mg/dl de glicose acima de 100 mg/dl adiciona-se 1,6 mEq à natremia. Alterações de concentração de sódio apresentam maior importância em crianças, já que nestes indivíduos há maior tendência a desenvolvimento de edema cerebral por hiponatremia.

➤ **POTÁSSIO (K⁺)**

O K⁺ corporal total é sempre diminuído (em cerca de 5 mEq/kg), mas a concentração sérica do íon pode ser normal, alta ou baixa. A hipocalemia é considerada o distúrbio eletrolítico com maior risco de vida durante o tratamento da CAD. A diminuição do potássio total se deve à perda urinária desse íon, embora a presença de vômitos também desempenhe seu papel na gênese do processo. O hiperaldosteronismo secundário relacionado à depleção de sódio e a presença de cetoácidos de carga negativa no líquido tubular aumentam ainda mais as perdas urinárias de potássio. Se ocorrer hipercalemia, esta se deve a deslocamento de potássio do meio intracelular para o extracelular devido à saída de água do interior das células por hiperglicemia (efeito osmótico), acidose metabólica e proteólise. Além disso, a insulinopenia diminui a entrada de íon potássio nas células, provocando permanência destes no meio extracelular.

➤ **GASOMETRIA ARTERIAL**

Demonstra acidose metabólica, com diminuição do pH sanguíneo e do bicarbonato sérico. Se o pH é muito baixo e a cetonúria apenas moderada, a causa pode ser acidose láctica, acidose hiperclorêmica ou proporção de BHB muito elevada em relação ao acetoacetato. A dosagem de lactato sérico pode ser útil nestes casos, para melhor esclarecimento. Esse exame também pode ser utilizado como um meio indireto de diagnóstico de CAD, já que lactato sérico baixo associado a acidose metabólica e hiperglicemia é altamente sugestivo desta condição⁶.

➤ OSMOLARIDADE PLASMÁTICA

Está sempre elevada e é diretamente proporcional à queda do nível de consciência. Estudos indicam que osmolaridade plasmática superior a 330 mOsm/kg é associada a torpor e coma. Sua medida pode ser feita com osmômetro ou através da seguinte fórmula: $2(\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{glicemia (em mg/dl)}/18 + \text{uréia (em mg/dl)}/6$ (Normal: 285–295 mOsm/kg)

➤ ÂNION GAP

O ânion gap (soma dos cátions diminuída da soma dos ânions) é aumentado na CAD e pode ser calculado através da seguinte fórmula: $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ (Normal: 7–9).

O ânion gap é também útil na caracterização da severidade da CAD e, a sua normalização é útil na resolução da cetonemia. A média de apresentação do ânion gap na CAD é de 30 (+/- 3) mmol/L. A diminuição do anion gap ao longo do tratamento, com persistência da acidose, pode indicar acidose hiperclorêmica (por sobrecarga de cloreto administrado com a solução salina a 0,9%).

➤ ECG

Deve ser solicitado de rotina, para pesquisa de IAM, sobretudo nos pacientes com muitos anos de evolução de DM, em quem o IAM pode ser atípico. IAM pode ser fator desencadeante ou complicação da CAD. O ECG também é útil para acompanhar alterações de concentração sérica de potássio e sua reposição.

➤ RASTREAMENTO DE INFECÇÕES

Também deve ser feito de rotina, na tentativa de identificar fatores precipitantes, com coleta de culturas para bactérias, radiografia de tórax e, se necessário, radiografia ou, preferencialmente, tomografia computadorizada (TC) de seios da face. Lesões de pele e úlceras de decúbito também devem ser pesquisadas.

• CRITÉRIOS DE GRAVIDADE

A cetoacidose leve a moderada pode ser tratada fora de unidade intensiva. Casos mais graves devem ser conduzidos em UTI e inclusive considerar os paciente com maior risco de evoluir com edema cerebral (< 5 anos, com baixa PaCO₂ ou com altos níveis de uréia sérica) para cuidados em UTI.

Tabela 1. Critérios diagnóstico e de gravidade na CAD.

	CAD leve	CAD moderada	CAD grave
pH arterial	7,25–7,30	7,0–7,24	< 7,0
Bicarbonato sérico (mEq/l)	15–18	10 a 14,9	< 10
Anion gap	> 10	> 12	> 12
Nível sensorial	Alerta	Alerta/sonolento	Estupor/coma

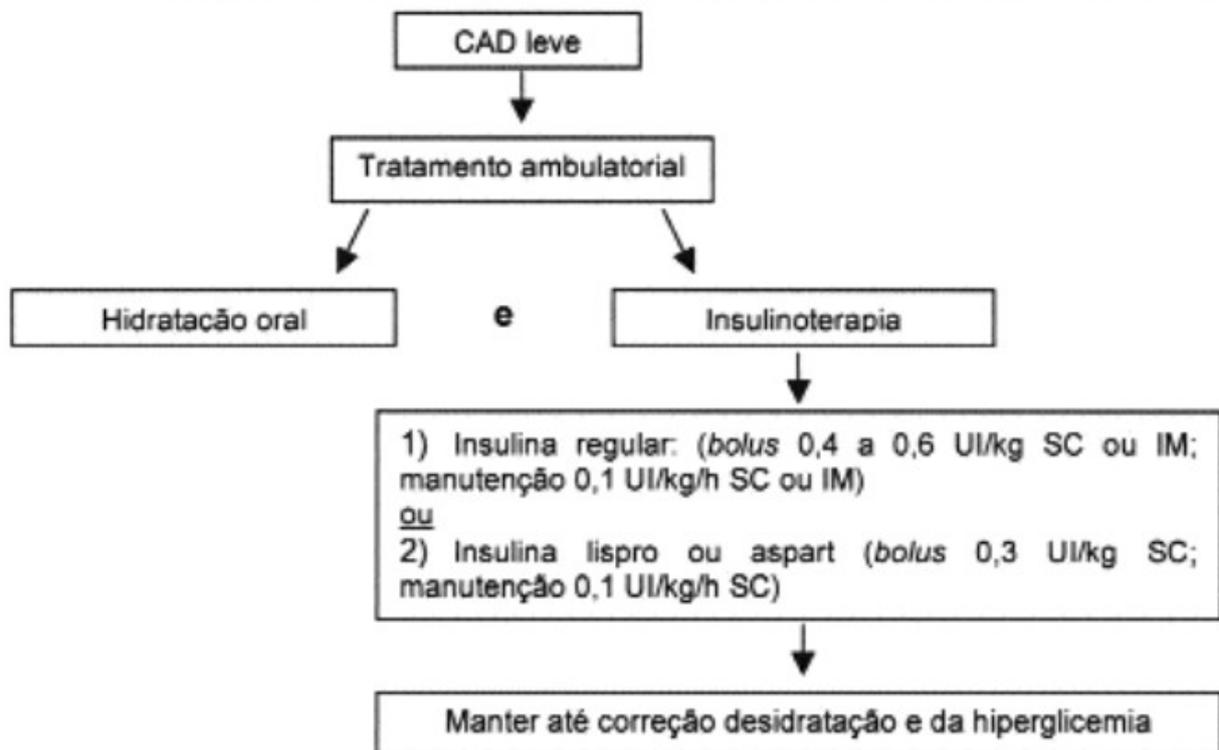
Adaptado de Kitabchi e cols., 2004 (27).

• TRATAMENTO DA CAD

➤ CAD LEVE

Muitas vezes pode ser tratada ambulatorialmente. A hidratação pode ser feita por via oral, desde que esta seja possível. Se houver vômitos freqüentes ou sinais clínicos de desidratação, a administração de fluidos deve ser feita por via parenteral (endovenosa). Nesse caso, a internação pode ser necessária. Na CAD leve, pode-se administrar insulina regular ou análogos de insulina de ação ultra-rápida (lispro ou aspart) por via subcutânea a cada uma hora. Tal conduta nesse tipo de paciente é igualmente efetiva à administração venosa de insulina na correção da glicemia e na

redução da cetonemia, mas pode apresentar, no caso do uso dos análogos de insulina, um custo superior à terapia convencional⁷. No caso do uso da insulina regular, deve-se administrar uma dose inicial em bolus de 0,4 a 0,6 UI/kg, sendo metade por via venosa e a outra metade por via subcutânea ou intramuscular⁸. A seguir, a dose de manutenção recomendada é a de 0,1 UI/kg/h por via subcutânea ou intramuscular, até que haja correção da glicemia e da desidratação. No caso do uso dos análogos de insulina de ação ultra-rápida, a dose recomendada é de 0,3 UI/kg em bolus por via subcutânea, seguida por uma dose de manutenção de 0,1 UI/kg/hora pela mesma via. Essa dose deverá ser mantida até que a desidratação e a hiperglicemia sejam corrigidas⁹.



Tratamento da cetoacidose em adultos. ... Tratamento CAD leve.

- **CAD MODERADA A GRAVE**

- **HIDRATAÇÃO**

É o passo mais importante do tratamento. Diminui a retenção de glicose no plasma, além de diminuir o estímulo adrenérgico, a resistência periférica à insulina e o estímulo a gliconeogênese hepática. Alguns estudos demonstraram que o retardo do início da insulinoterapia, na vigência de hidratação adequada, não altera de forma significativa a mortalidade na CAD, o que reforça a importância da hidratação.

Alguns trabalhos sugerem, ainda, que o início de insulinoterapia após início da hidratação torna as células mais responsivas à insulina administrada

A reposição de líquidos deve ser generosa, podendo ser feita de várias maneiras e, em pacientes idosos e/ou cardiopatas, deve ser acompanhada de monitorização através de cateterização de artéria pulmonar. Uma conduta proposta é a infusão de solução salina a 0,9% num volume de aproximadamente 1.000 a 1.500 ml/h nas primeiras 2 horas (15 a 20 ml/kg) e de cerca de 500 ml/h (4 a 14 ml/kg, em média 7,5 ml/kg) nas 2 horas subsequentes, com alterações de acordo com o quadro clínico do paciente². Se a osmolaridade for maior do que 320 mOsm/kg ou o sódio sérico for maior do que 155 mEq/l, a solução salina a 0,45% (hipotônica) deve substituir a solução a 0,9% 10.

Quando a glicemia atingir níveis menores do que 250 mg/dl, adiciona-se solução intravenosa de glicose a 5% (SG5%), numa velocidade de cerca de 150 a 250 ml/h. O SG5% deve ser mantido até correção da acidose e normalização do anion gap.

- **INSULINOTERAPIA**

Atualmente, a maioria dos autores preconiza uso de baixas doses de insulina no tratamento da CAD, já que esta conduta se mostrou tão eficaz quanto a administração de altas doses de insulina, indicada no passado. Recomenda-se uma dose inicial de 0,1 a 0,15UI de insulina regular EV em bolus, seguida de 0,1UI/kg/h em bomba de infusão por via endovenosa. A solução para a bomba infusora pode ser preparada com 25 UI de insulina regular (menos de meio ml) em 250 ml de solução salina a 0,9%. Nessa solução, cada 10 ml correspondem a 1 UI de insulina.

Deve-se desprezar 30 a 50 ml iniciais, que permanecem ligados ao equipo de soro e não são realmente infundidos.

A infusão contínua, se não disponível, pode ser substituída por insulina regular por via intramuscular ou infusão venosa intermitente. Contudo, a via intramuscular de administração tem vários inconvenientes. Inicialmente, enquanto o paciente estiver desidratado, ela apresenta uma absorção mais lenta, o que faz com que a queda da glicemia seja mais demorada nesse período.

Com a melhora da hidratação, ocorre um aumento da absorção da insulina administrada por essa via, o que pode acarretar uma queda súbita da glicemia. Sendo assim, é difícil prever a velocidade com que a insulina atinge efetivamente a circulação sistêmica quando for administrada por essa forma alternativa. Caso não haja queda da glicemia capilar em cerca de 50 a 70 mg/dl na primeira hora, a dose de insulina deve ser dobrada nas horas subsequentes até que essa meta de queda glicêmica seja atingida. Outra opção, caso não haja a queda esperada da glicemia, é a administração de bolus adicionais de insulina a cada hora (cerca de 10 UI em cada bolus após a dose de ataque).

Após negatificação da cetonúria e normalização do pH sanguíneo, a infusão contínua deve ser substituída por insulina de ação rápida (insulina regular) ou ultrarápida (lispro ou aspart), sendo a primeira mais frequentemente utilizada, por via subcutânea a cada 4 a 6 horas, conforme esquema pré-estabelecido. Tal esquema deve ser mantido nas primeiras 24 a 72 horas após a suspensão da infusão venosa contínua. A primeira dose da insulina de ação rápida subcutânea deve ser administrada 2 horas antes da suspensão da infusão venosa contínua, uma vez que a insulina subcutânea demora mais do que a venosa para iniciar seu efeito, mesmo com o uso das insulinas ultra-rápidas. Deve-se lembrar que, em determinadas situações, a dose de insulina deve ser reduzida, pelo elevado risco de hipoglicemia, como é o caso da insuficiência renal e do primeiro trimestre de gestação. Em contraposição, outras situações tornam necessárias altas doses de insulina

rápida ou ultra-rápida, como é o caso da presença de infecções, do uso de corticóides e de pacientes na adolescência.

Insulina de ação intermediária (NPH, lenta) ou análogo de insulina de longa duração (detemir, glargina) deve ser introduzida após início de aceitação alimentar. Nos pacientes que já faziam uso de insulina, deve-se reintroduzir a mesma dose previamente utilizada, fazendo os ajustes apropriados. No caso de paciente recém diagnosticado, deve-se administrar uma dose inicial de insulina de 0,5 a 1,0 UI/kg/dia, fracionando em pelo menos duas tomadas diárias, em terapia basal-bolus. Administração de insulina de ação rápida antes das refeições, de acordo com os níveis glicêmicos, deve ser mantida. Alguns pacientes com DM2 podem receber alta em uso de hipoglicemiantes orais, após compensação clínica¹¹.

Em casos selecionados (pacientes com resistência insulínica significativa por altos títulos de anticorpos anti-insulina ou outros fatores), são necessárias altas doses de insulina para o tratamento da CAD, com bolus inicial de 50 UI seguido de 10 a 20 UI em infusão contínua por hora. O uso de altas doses de insulina pode, ainda, ser iniciado em pacientes sem resposta ao tratamento com baixas doses de insulina nas 3 ou 4 primeiras horas (ausência de aumento do pH ou redução do anion gap), pela possibilidade de resistência a insulina nesses casos¹².

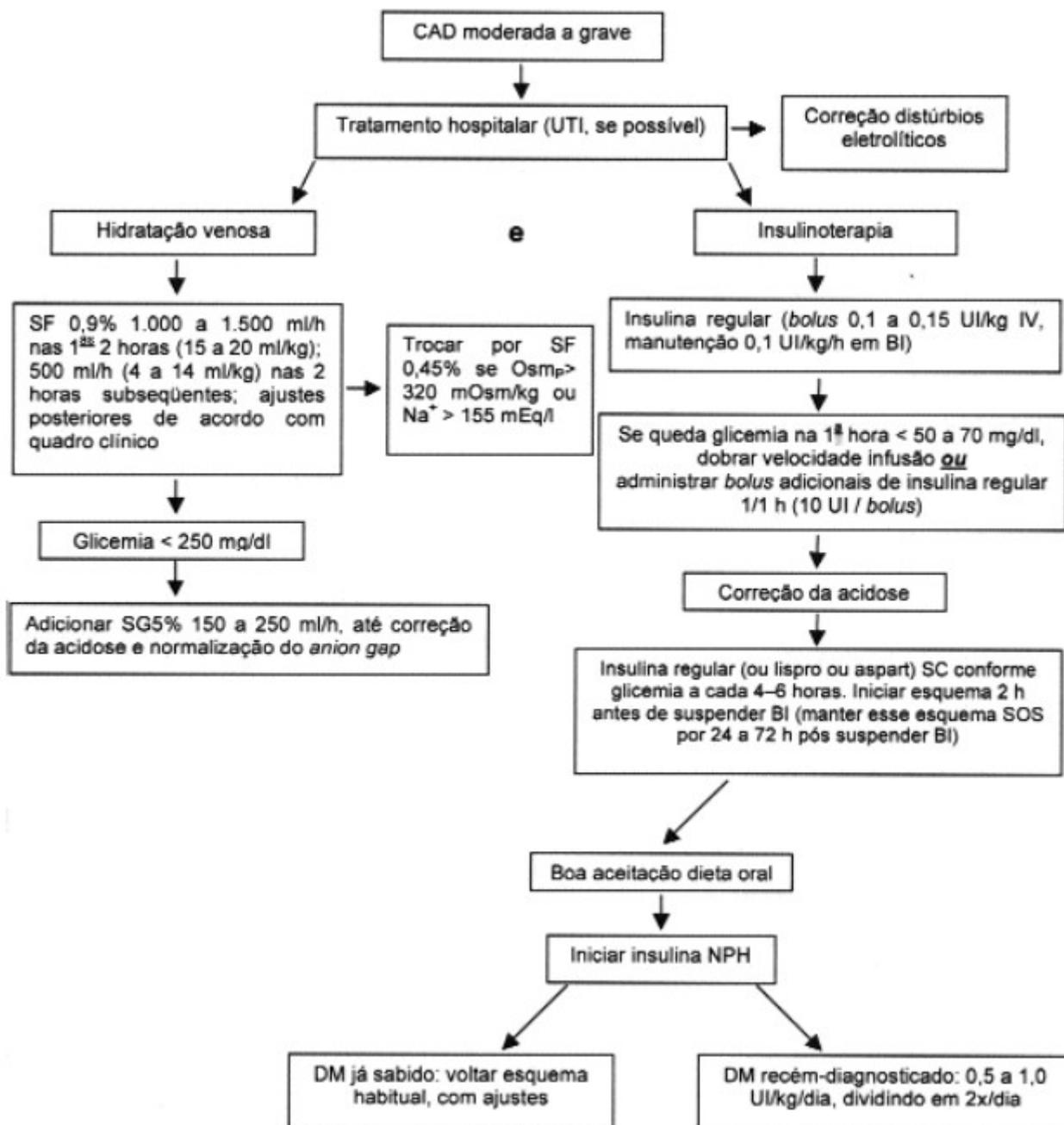
O tempo necessário para que o paciente atinja os valores laboratoriais pré-determinados de glicemia, bicarbonato e pH varia de acordo com os níveis inicialmente encontrados e com a presença de outras patologias desencadeantes. A glicemia deve ser reduzida em 75 a 100 mg/dl/h.

De uma maneira geral, como uma dose fisiológica de insulina reduz a glicemia a uma velocidade de 80 mg/dl/h, admite-se que o tempo para que o paciente atinja glicemia de 200 mg/dl, após início do tratamento adequado, pode ser calculado pela fórmula a seguir: $Glicemia\ inicial\ (mg/dl) - 200/80$.

Calcula-se que o tempo necessário para controle dos níveis de pH e bicarbonato seja o dobro do que a glicemia leva para atingir 200 mg/dl. Pacientes torporosos e com osmolaridade elevada necessitam do mesmo número de horas para recuperar a consciência e para normalizar pH e bicarbonato. Nesses pacientes, alguns trabalhos recomendam que a glicose não seja reduzida para menos de 250 mg/dl, mas mantida neste nível, até que o paciente esteja lúcido e orientado.

Deve-se ter atenção para que não ocorra queda da osmolaridade plasmática acima de 3 mOsm/kg/h, devido ao risco do surgimento de edema cerebral.

Insulina	Via	Início de ação	Pico de ação	Duração da ação
INSULINA DE AÇÃO RÁPIDA				
Insulina Regular	IV	3 a 4 min	30 min	30 min
	IM / SC	30-60min	2 a 3 h	5-8 h
ANÁLOGOS DE AÇÃO RÁPIDA				
Lispro (Humalog®)	EV/ SC	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
Asparte (NovoRapid®)	EV/SC	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
Glulisina (Apidra®)	EV/SC	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
INSULINA DE AÇÃO INTERMEDIÁRIA				
NPH	SC	2-4 h	4-10 h	10-18 h
ANÁLOGOS DE AÇÃO LONGA				
Glargina (Lantus®)	SC	2-4 h	Mínimo	20-24 h
Detemir (Levemir®)	SC	1-3 h	6-8 h	12-20 h
ANÁLOGOS DE AÇÃO ULTRALONGA				
Degluteca (Tresiba®)	SC	2 h	Ausente	42 h
Glargina U 300 (Tougeo®)	SC	6 h	Ausente	36 h



Tratamento da cetoacidose em adultos. Tratamento CAD moderada a grave.
 CAD = cetoacidose diabética, SC = subcutâneo, IV = intravenoso, IM = intramuscular, UTI = unidade de terapia intensiva, SF = soro fisiológico, SG = soro glicosado, DM = diabetes mellitus.

• CORREÇÃO DE DISTÚRBO HIDROELETROLÍTICO

➤ POTÁSSIO

Tabela 2. Dose de reposição de potássio no tratamento da CAD.

Potássio plasmático	Dose a ser administrada (em mEq/Kg/h)	Dose a ser administrada (em g/Kg/h)
< 3 mEq/l	≥ 0,6 mEq/Kg/h	≥ 0,044 g/Kg/h
3-4 mEq/l	0,6 mEq/Kg/h	0,044 g/Kg/h
4-5 mEq/l	0,2-0,4 mEq/Kg/h	0,01-0,03 g/Kg/h
5-6 mEq/l	0,1-0,2 mEq/Kg/h	0,007-0,01 g/Kg/h
> 6 mEq/l	Suspender infusão de K ⁺ até que os níveis calam para < 6 mEq/l	Suspender infusão de K ⁺ até que os níveis calam para < 6 mEq/l

Adaptado de Medical Management of Type I Diabetes, 2004 (10).

➤ BICARBONATO

Deve ser repostado somente se pH for < 7,0, pois a administração de bicarbonato pode piorar a hipocalcemia, produzir acidose paradoxal do líquido no sistema nervoso central, piorar a acidose intracelular (por maior produção de dióxido de carbono), causar hipocalcemia e hipóxia e alentar a queda da acetona. Existem evidências de que a terapia com bicarbonato pode aumentar a síntese de corpos cetônicos, contrapondo-se, assim, ao efeito da insulina. A solução utilizada para correção da acidose é bicarbonato a 8,4%, e a dose é calculada de acordo com o cálculo do déficit de bases (DB):

$DB \text{ (mEq)} = 0,5 \text{ peso corporal (kg)} \times (24 - \text{HCO}_3^-)$ 1 ml NaHCO₃ 8,4% = 1 mEq de HCO₃⁻

Deve-se administrar 50% do DB calculado, sendo metade dessa parte (1/4 do total) infundida em 2 horas e a outra metade (1/4 do total) de forma contínua, em 4 a 6 horas, por via endovenosa.

➤ FOSFATO

Apesar de haver um déficit de fosfato de cerca de 1 mmol/kg durante a CAD, os exames mostram níveis séricos normais ou ainda elevados desse íon na admissão dos pacientes acometidos.

A administração de fosfato é controversa, mesmo que sua concentração sérica seja baixa, pois alguns autores acreditam que os valores retornem à níveis adequados com normalização do pH e aumento da utilização periférica de glicose (a acidose aumenta excreção renal de fosfato e a diminuição da utilização periférica de glicose diminui a captação celular de fosfato). O fosfato sérico em baixas concentrações, entretanto, desvia a curva de oxigênio-hemoglobina para a esquerda, provocando retenção de O₂ pelas hemácias. Além disso, foi verificada melhora da função mental e menor mortalidade com reposição de fosfato. Possíveis indicações para uso de fosfato seriam disfunção ventricular esquerda, ausência de melhora do estado mental apesar de melhora da acidose, hiperosmolaridade, anemia, depressão respiratória ou fosfato sérico abaixo de 1 mg/dl. No caso da necessidade de reposição, a dose proposta é de até 1,5 mEq/Kg por via endovenosa em 24 horas. A solução de KH₂PO₄ contém (1ml = 2 mEq (46 mg) de K e 2 mEq (46 mg de Fosfato). Correção 0,08 mEq/kg (2,5 mg/kg). Diluir em solução salina e infundir em 6h, numa velocidade de infusão máxima de 0,5 mEq/kg/h).

➤ MAGNÉSIO

Apesar de também ser depletado, não se sabe a relevância clínica de sua deficiência. Se magnésio for < 1,8 mEq/l ou houver tetania, sulfato de magnésio deve ser administrado. A dose recomendada nessas situações é de 5 g de sulfato de magnésio em 500 ml de solução salina a 0,45% em 5 horas.

➤ CÁLCIO

Perda de cálcio pode ocorrer, mas a reposição de cálcio somente está indicada na hipocalcemia sintomática.

Tabela 3. Exames no acompanhamento da CAD.

EXAME	FREQÜÊNCIA
Glicemia capilar	A cada 1 hora
Glicemia plasmática	A cada 2-4 horas
Cetonúria	A cada 4 horas
K ⁺	Horária nas primeiras 4 h e de a cada 2-4 horas em seguida
Na ⁺ , Cl ⁻ , HCO ₃ ⁻ (<i>anion gap</i>) e pH sangüíneo	A cada 2 h até normalização do potássio e do bicarbonato, depois a cada 4 a 6 h até recuperação plena
Mg ⁺⁺ , Fosfato	A cada 4 horas (controverso)

Adaptado de Medical Management of Type I Diabetes, 2004 (10).

➤ COMPLICAÇÕES

➤ HIPOGLICEMIA

Pode ser o resultado da administração excessiva de insulina durante o tratamento inicial ou da manutenção da infusão de insulina sem a reposição concomitante de SG5% após a obtenção de glicemias ≤ 250 mg/dl.

➤ HIPOCALEMIA

Decorrente da terapia com insulina e do tratamento da acidose com bicarbonato sem os cuidados recomendados anteriormente.

➤ HIPERGLICEMIA E CETOACIDOSE REENTRANTE

Trata-se geralmente de uma complicação secundária ao manejo inadequado da fase de transição da administração de insulina por via endovenosa contínua para a via subcutânea em múltiplas doses diárias. Nesse caso, o paciente em recuperação pode voltar a apresentar acidose e hiperglicemia, voltando a necessitar de insulinização venosa contínua.

➤ EDEMA CEREBRAL

É uma complicação rara, sendo mais frequente em crianças do que em adultos. Apesar de incomum, muitas vezes é fatal. Pode ocorrer por acidose paradoxal do líquor durante o tratamento com bicarbonato de sódio (já que este não penetra no líquido céfalo-raquidiano), por diminuição da oxigenação do sistema nervoso central (SNC), por efeito direto da insulina no transporte de água através de membrana e por produção de osmóis idiogênicos (possivelmente mioinositol, taurina e betaína). Os osmóis idiogênicos são substâncias produzidas pelos neurônios visando impedir sua retração, ou seja, para manter seu volume, durante a hiperosmolaridade extracelular provocada pela glicemia. A metabolização dos osmóis idiogênicos é mais lenta do que a queda da osmolaridade, o que pode gerar influxo de líquidos para o interior dos neurônios, causando edema cerebral.

Além disso, a própria insulino terapia promove entrada de partículas osmoticamente ativas para o espaço intracelular. A reposição muito rápida de sódio também pode contribuir para formação de edema cerebral. A correção gradativa do déficit de sódio e de água e os cuidados para evitar a queda rápida da glicemia são importantes medidas preventivas desta complicação. As principais manifestações clínicas podem surgir rapidamente, com deterioração do nível de consciência, alterações do comportamento, letargia e cefaléia, evoluindo com convulsões, alterações pupilares, bradicardia, incontinência urinária e parada respiratória, em função de herniação do tronco encefálico. Estudos recentes têm sugerido que haja um papel preponderante de um mecanismo vasogênico do que o mecanismo citotóxico acima mencionado. Tais hipóteses baseiam-se em modelos animais, nos quais evidências sugerem que

ocorra ativação de canais iônicos na barreira hemato-encefálica, o que contribuiria com o edema cerebral. A ativação de tais canais poderia ser secundária à isquemia cerebral, a um efeito direto das cetonas na barreira hemato-encefálica e/ou à ação de citocinas inflamatórias presentes durante a CAD.

➤ **ACIDOSE HIPERCLORÊMICA**

Não tem efeitos clínicos adversos e é gradativamente corrigida em 24 a 48 horas, por aumento de excreção renal de ácidos. É causada pela infusão de líquidos intravenosos contendo cloro em concentrações superiores às plasmáticas, pela expansão de volume com líquidos sem bicarbonato e pelos desvios intracelulares de bicarbonato durante correção da CAD. A acidose hiperclorêmica é mais frequente nas primeiras 2 a 4 horas de tratamento.

➤ **OUTRAS COMPLICAÇÕES**

Infecções intercorrentes (como Mucormicose, papilite necrotizante e otite externa maligna), necrose tubular aguda, choque (principalmente hipovolêmico), Síndrome de angústia respiratória do adulto (SARA), coagulação intravascular disseminada, IAM, AVC.

• **DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS**

Diagnóstico diferencial de CAD	
Diagnóstico Diferencial	Observação
Doença Pulmonar	Ausência de ruídos adventícios em paciente com taquipnéia deve levar à suspeita de acidose metabólica. O ritmo de Kussmaul é característico da CAD
Abdome agudo	A dor abdominal acompanha a acidose e tende a melhorar com o tratamento. Se os sintomas persistem após compensação hidroeletrólítica e metabólica, uma causa abdominal intrínseca deve ser investigada
Sepse	Pode cursar com glicemias bastantes elevadas e acidose, mas geralmente não há cetonemia e cetonúria
Intoxicação por salicilato	Glicosúria, hiperglicemia leve e acidose metabólica, não costuma haver cetonúria ou cetonemia

• **ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLICÊMICO (EHH)**

Uma condição clínica que cursa com hiperglicemia severa e difere da CAD é o estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH), cujas características são:

- ✓ Pouco frequente na faixa etária pediátrica, mais comum em pacientes com diabetes tipo 2 e diabetes tipo 1 no período neonatal ;
- ✓ A deficiência de insulina impossibilita a captação de glicose pelos tecidos, entretanto é o suficiente para inibir a lipólise acentuada e a cetogênese ;
- ✓ Hiperglicemia severa – Glicose > 600 mg/dl ;
- ✓ Acidose mínima – pH venoso > 7,25, pH arterial > 7,3, ou bicarbonato > 15 mEq/L ;
- ✓ Ausência de cetose ou cetose mínima ;
- ✓ Estima-se perda hídrica entre 12 a 15% do peso;
- ✓ Marcada elevação da osmolaridade sérica, > 320 mOsm/L ;
- ✓ Alteração do nível de consciência ou convulsões ;
- ✓ Pacientes com EHH frequentemente tem alteração do nível de consciência (aproximadamente 50%) e moderada acidose láctica. Geralmente a desidratação é mais severa.

- **TRATAMENTO DO EHH:**

- Hidratação 20 ml/kg ou mais de soro isotônico objetivando diurese adequada
- Após expansão volêmica, deve-se administrar soro a 0,45 ou a 0,9% para repor o déficit entre 24 a 48h. A queda da glicose deve estar entre 60 a 90 mg/dl/h.
- A insulino terapia deve ser iniciada quando as taxas de glicose caírem menos que 50 mg/dL/h com a fluidoterapia. A dose inicial é de 0,025 à 0,05 U/kg/h e deve ser aumentada se não for alcançada a velocidade de queda de 60 a 90 mg/dl de glicose.

- **PREVENÇÃO**

Tão importante quanto um tratamento apropriado é a prevenção da CAD, uma vez que, na maioria das vezes, trata-se de uma complicação que pode ser prevenida pela orientação adequada do paciente. Todos os indivíduos com DM devem realizar a monitorização domiciliar da glicemia capilar regularmente e ser orientados a realizar testes para pesquisa de cetonas na urina ou sangue caso haja hiperglicemia persistente (≥ 300 mg/dl ou 250 mg/dl, em casos selecionados, especialmente em vigência de doenças intercorrentes, como as infecções). Nesses casos, o paciente deve corrigir a hiperglicemia com a administração suplementar de insulina, aumentar a ingesta hídrica e monitorizar cuidadosamente a glicemia capilar no período subsequente. Caso haja manutenção da cetonemia/cetonúria e da hiperglicemia, o paciente deve contatar seu médico assistente. Os pacientes devem ser orientados para que, caso estejam vomitando e não consigam se alimentar, procurem atendimento médico de urgência e não devem omitir a dose de insulina por medo de hipoglicemia, o que pode levar a um quadro de CAD em algumas horas.

- **REFERÊNCIAS**

- 1- Barone et al. Cetoacidose Diabética em Adultos – Atualização de uma Complicação Antiga. Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/9.
- 2-Medical Management of Type I Diabetes. 4th ed. Alexandria: American Diabetes Association, 2004. pp. 127-35.
- 3- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, et al. Hyperglycemic crises in diabetes. American Diabetes Association. Position Statement. Diabetes Care 2004; 27(suppl 1):S94-102
- 4-Matz R. Hypothermia in diabetic acidosis. Hormones 1972;3(1):36-41.
- 5-Kamalakaran D, Baskar V, Barton DM, Abdu TA. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. Postgrad Med J 2003;79 (934):454-7.
- 6-Rezende G. Emergências no Diabetes Mellitus. In: Mesquita ET (ed). Emergências Clínico-Cardiológicas. 1a ed. Editora Revinter, 2000.
- 7-Fisher JN, Shahshahani MN, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes. N Engl J Med 1977;297(5):238-41
- 8-Kitabchi AE, Sacks HS, Young RT, Morris L. Diabetic ketoacidosis: reappraisal of therapeutic approach. Ann Rev Med 1979;30:339-57.
- 9-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(5):291-6.
- 10-Lebovitz HE. Diabetic ketoacidosis. Lancet 1995;345 (8952):767-72.

11-Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(1):131-53.

12-Unger RH, Foster DW. Diabetes Mellitus. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (ed). *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders, 1998. pp. 1010-2.