

HIPEROSMOLARIDADE DIABÉTICA

Análise retrospectiva de 60 casos

MARIA VÍTOR CAMPOS, MARGARIDA BASTOS, TERESA MARTINS, PATRÍCIA LEITÃO, MANUEL LEMOS, MANUELA CARVALHEIRO E ALMEIDA RUAS

Serviço Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO/SUMMARY

Objectivo e métodos: Pretendemos determinar a frequência de hiperosmolaridades diabéticas (HD) numa enfermaria de Endocrinologia, suas causas, implicações terapêuticas e evolução. Procedemos à análise retrospectiva, num período de 5 anos, de 60 doentes com o diagnóstico de HD. Foram analisados os seguintes parâmetros: idade, sexo, tipo e duração da diabetes mellitus (DM), tratamento antidiabético prévio, patologias associadas, clínica, avaliação laboratorial, factor (es) desencadeante (s), terapêutica e resultados. **Resultados:** O coma hiperosmolar corresponde a 90 % dos comas metabólicos e a 3% dos internamentos por DM no Serviço. A idade média dos doentes foi de $54,6 \pm 9,4$ anos, 61,7% do sexo feminino e 38,3% do masculino. Em 40% dos doentes a DM era desconhecida. Nos doentes em que a diabetes mellitus era conhecida não havia registo de tratamento antidiabético prévio em 61% das situações. Em 90% dos doentes havia alterações do estado de consciência estando 28 % em coma. Foi constatada acidose metabólica em 22,2% dos casos, a média dos valores de glicemia foi de 956 ± 267 mg/dl e de osmolalidade sérica de $349,4 \pm 34,3$ mosm/l. Foram encontrados os seguintes factores desencadeantes: descompensação metabólica em todos os doentes (HbA1C médias de $12,5 \pm 2,75$ %), infecções em 76,6 %, suspensão dos antidiabéticos em 10% e utilização de medicamentos hiperglicemiantes em 6,6% das situações. A mortalidade global foi de 20%. **Conclusões:** A maioria das situações podiam ter sido prevenidas sendo necessário o rastreio e o

DIABETIC HIPEROSMOLALITY

- retrospective study of 60 cases

Aims and methods: Our aims were to determine the frequency of diabetic hyperosmolality (DH) in our Department, its causes, therapeutic implications and evolution. A five-years retrospective study was performed in 60 patients regarding age, sex, type and duration of diabetes mellitus (DM), previous antidiabetic therapy, underlying diseases, biochemical data, precipitating factors, therapeutic management and outcome. **Results:** The hyperosmolar coma was responsible for 90% of the metabolic comas and for 3% of the diabetic patients. The median age of the cohort was 54.6 ± 9.4 years, being females 61.7% and males 38.3%. In 40% no prior diagnosis of DM was made and in the remaining patients the previous antidiabetic therapy was unknown in 61%. Altered consciousness was found in 90%, being 28% in coma. The metabolic acidosis was detectable in 22.2%, the average glycaemia was 956 ± 267 mg/dl and the osmolality was 349.4 ± 34.3 mosm/l. The precipitating factors were: poor metabolic control in all patients (HbA1C 12.5 ± 2.75 %), infections in 76.6%, suspension of antidiabetic therapy in 10% and concomitant hyperglycaemic drugs in 6.6% of patients. The global mortality was 20%. **Conclusions:** The majority of the situations could be preventable if an attempted screening and diagnosis of DM was made and precipitating factors avoid or promptly treated.

Key words: Diabetic hyperosmolality, hyperosmolar coma, type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus

diagnóstico atempado da DM e a correcção dos factores desencadeantes.

Palavras-chave: Hiperosmolaridade diabética, coma hiperosmolar, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) está associada a complicações agudas e crónicas. Das complicações agudas, a hiperglicemia hiperosmolar é parte dum espectro clínico de doenças hiperglicémicas severas que vão desde a hiperosmolaridade hiperglicémica pura sem cetose à cetoacidose diabética¹. Na prática clínica é um facto que grande parte das situações de descompensação grave são mistas, coexistindo a cetoacidose com a hiperosmolaridade. A cetoacidose e o coma hiperosmolar são as complicações agudas mais graves da diabetes mellitus².

A síndrome hiperosmolar pura ou diabetes mellitus hiperosmolar não cetósica é caracterizada por hiperglicémia grave (superior ou igual a 600mg/dl), hiperosmolaridade (superior ou igual a 350 mOsm/l), desidratação e ausência de cetoacidose significativa^{2,3}. Em relação à hiperosmolaridade, alguns autores consideram suficiente para o diagnóstico, valores de osmolaridade sérica superiores ao limite superior da normalidade. A presença de graus modestos de cetonúria ou moderada cetonémia não excluem o diagnóstico³. Esta síndrome pode ainda ser denominada de estado hiperosmolar ou de coma hiperosmolar apesar de só 20 a 25 % dos doentes estarem em coma^{4,5}.

O coma hiperosmolar não cetósico normalmente desenvolve-se após vários dias de descompensação glicémica, com sintomas prodrómicos de poliúria/polidipsia, astenia e letargia progressivas⁶. O quadro clínico pode ser muito variado, incluindo alterações neurológicas⁷, desidratação grave^{8,9}, sintomas relacionadas com a hiperosmolaridade, nomeadamente náuseas, vómitos, distensão e dor abdominal e sinais de infecção⁴. Na grande maioria dos doentes existe alteração do estado de consciência⁶.

O diagnóstico desta situação é muitas vezes retardado e difícil, não só pela coexistência de outras patologias como também pelo desconhecimento prévio de DM. Por outro lado, atendendo à idade avançada dos doentes, os sintomas muitas vezes confundem-se com outras situações patológicas mais frequentes nesta faixa etária, particularmente doenças cerebrovasculares⁶.

Apesar dos esforços na prevenção do desenvolvimento das complicações e na melhoria no tratamento dos doentes afectados, tanto quanto possível em unidades de cuidado intensivo, a mortalidade mantém-se considerável: 30 a 40%⁴.

O objectivo do nosso trabalho foi determinar a frequência de hiperosmolaridades diabéticas numa enfermaria de Endocrinologia, as causas mais frequentes da descompensação, as características da população identificada, a forma como foram tratadas e o resultado obtido.

DOENTES E MÉTODOS

Procedemos à análise retrospectiva de 60 doentes com o diagnóstico de hiperosmolaridade diabética num Universo de 1985 doentes com DM, internados no Serviço de Endocrinologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) num período de tempo de 5 anos. Utilizámos o sistema de código CID-9 (Classificação Internacional de Doenças, Nona Revisão), no levantamento dos processos. Na pesquisa dos processos entrámos com o diagnóstico de “coma hiperosmolar” ou “DM com hiperosmolaridade” por terem sido estas as terminologias por nós utilizadas na designação desta síndrome.

Foi feita a análise epidemiológica na população identificada.

Colhemos e analisámos os seguintes dados dos processos clínicos dos doentes: idade, sexo, tipo de DM, duração conhecida da doença, tratamento antidiabético prévio, patologias associadas, clínica de apresentação, complicações crónicas, avaliação laboratorial, factores desencadeantes, terapêutica instituída, evolução e resultado (morbilidade, complicações, mortalidade).

No tratamento dos dados utilizámos a estatística descritiva.

RESULTADOS

Identificámos 60 doentes com o diagnóstico de hiperosmolaridade diabética num universo de 1985 doentes com DM internados no Serviço de Endocrinologia num período de 5 anos. Os doentes foram classificados de “coma hiperosmolar” com base no valor da glicémia capilar (todos

os doentes tinham glicemia capilar de 600 mg/dl)³, e na osmolalidade plasmática (todos os doentes tinham osmolaridade plasmática superior a 310 mosm/L). Estes critérios são essenciais na definição desta síndrome. Na enfermaria, o “coma hiperosmolar” correspondeu a 90% dos comas metabólicos e a 3% dos internamentos por DM no Serviço. O coma cetoadidótico correspondeu a 10% dos comas metabólicos e a 0,3% dos internamentos por DM no Serviço.

A média de idades dos 60 doentes foi de $54,6 \pm 9,4$ anos. Trinta e sete doentes (61,7%) eram do sexo feminino (F) e 23 (38,3%) do sexo masculino (M). A proporção F:M foi de 4:2 (gráfico 1).

Da totalidade dos doentes analisados, 90% tinham DM tipo 2 e 7% dos doentes tinham DM tipo 1. Não foi possível classificar o tipo de DM em 3% dos casos (gráfico 2). A DM foi classificada com base na clínica e na idade de aparecimento da doença pois não havia registo dos autoanticorpos diagnósticos da DM tipo 1.

Na altura da admissão, em 40% dos doentes a DM não era conhecida, tendo sido a hiperosmolaridade diabética a forma de apresentação da doença.

Da totalidade dos doentes identificados, 22% estavam medicados com insulina, 17% com antidiabéticos orais e em 61% não havia registo de terapêutica antidiabética (gráfico 3).

Sessenta por cento dos doentes, apresentavam patologias associadas, estando na sua maioria medicados. Cinco doentes tinham história de neoplasia (neop), sete doentes apresentavam hipertensão arterial (HTA) conhecida, de referir oito doentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), nove doentes com doença psiquiátrica (psiq). Oito doentes foram agrupados num grupo de

“outras” que engloba doentes acamados, com alcoolismo crónico, entre outros (gráfico 4). Em 24 doentes não estava registada patologia conhecida.

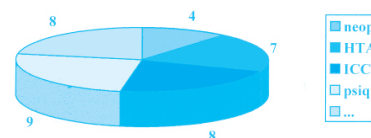


Gráfico 4 - Doenças concomitantes

Na altura da admissão através do Serviço de Urgência dos HUC, a clínica mais frequente foi alteração do estado de consciência em 54 doentes (90%) encontrando-se 17 (28%) em coma; 95% dos doentes apresentavam sinais clínicos de desidratação e 25% apresentavam alterações gastrointestinais (alt. GI) nomeadamente náuseas, vômitos e/ou dores abdominais. O síndrome poliúrico - polidipsico precedeu a instalação do quadro hiperosmolar diabético em 13% dos casos. Apresentavam sintomas neuromusculares tais como parestesias, fraqueza e dores musculares, 8% dos doentes (gráfico 5).

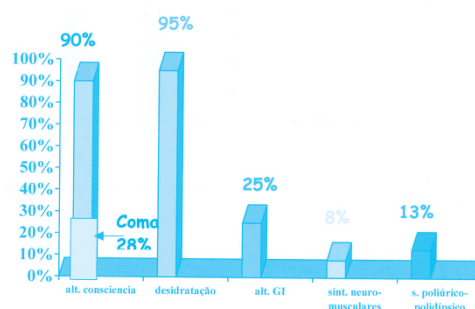


Gráfico 5 - Clínica de apresentação



Gráfico 1 - Distribuição por sexos

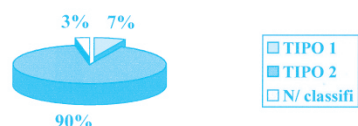


Gráfico 2 - Distribuição por tipo de diabetes

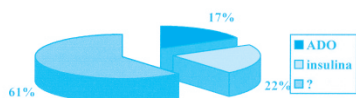


Gráfico 3 - Medicação antidiabética prévia

Procurámos detectar a presença de complicações crónicas da DM. A retinopatia (RPT) diabética estava presente em 12 dos 21 doentes que tinham registo de observação oftalmológica (57%). Não foi possível determinar se a retinopatia era proliferativa ou não proliferativa. A presença de nefropatia (NFP) foi avaliada pela existência de valores de microalbuminúria ou de proteinúria superiores ao normal tendo sido detectada em 12 dos 15 doentes que tinham registo desse pedido (80%). Essa quantificação foi efectuada após recuperação da situação aguda. Não foi considerado o valor da creatininemia pois nos doentes que inicialmente apresentavam creatininemia elevada, houve normalização desse valor laboratorial após correcção do estado de hidratação. Apenas em nove doentes havia registo de electromiografia dos membros inferiores e cinco deles (56%)

apresentavam alterações compatíveis com neuropatia periférica (NPT). Os sintomas neuromusculares nomeadamente parestesias ou fraqueza muscular não foram considerados porque se enquadravam na clínica de apresentação da hiperosmolaridade (figura 6). Em relação

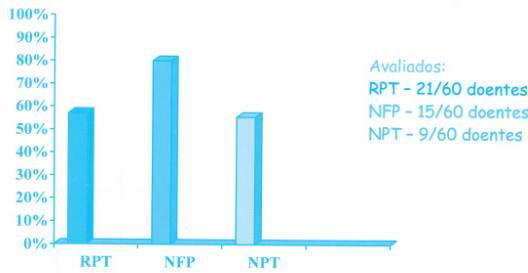


Gráfico 6 – Complicações microvasculares

às complicações macrovasculares constatou-se presença de doença cerebrovascular (DCV) prévia em 26 de 37 doentes em que foi questionado e registado esse diagnóstico na história pessoal e/ou exame objectivo (71%). A existência de cardiopatia (CPT) baseada nas alterações de isquémia miocárdica detectadas no electrocardiograma ou na constatação de enfarte agudo do miocárdio prévio foi detectada em 22 dos 56 doentes (39,3%) que apresentavam registado o referido exame (figura 7).

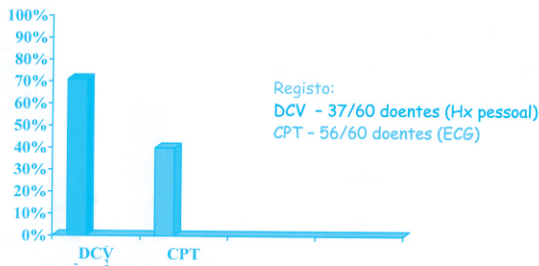


Gráfico 7 – Complicações macrovasculares

Da avaliação laboratorial efectuada, depois de analisada, e tendo em conta o âmbito do nosso trabalho, apenas registámos a glicémia, o pH sérico, a osmolaridade sérica, a cetonúria, a natrémia e a caliémia. Os resultados encontrados podem ser apreciados no quadro I.

Todos os doentes em que havia registo de HbA1C (35/60), estavam descompensados com um valor médio de HbA1C de $12,5 \pm 2,75\%$ sendo o valor mínimo encontrado de 8% e o máximo de 19,2%. Para além deste factor desencadeante foram detectadas infecções em 76,6% dos doentes. As infecções respiratórias estavam presentes em 11 doentes (28%). As infecções urinárias altas e/ou baixas afectavam 13 doentes (32%). Quatro doentes (9%) tinham

Quadro I - Médias dos valores laboratoriais dos 60 doentes analisados (Acid mtb - acidose metabolica; Osm pl - Osmolaridade plasmática)

	Máx	Mín	Média	VR
PH	7,54	6,9	7,35±0,12	7,35-745
Acid mtb			22,2%	
Glicémia (mg/dl)	2077	600	956±267	70-105
Osm pl (Osm/L)	409,3	310	349±34,26	290±5
Na+(mmol/l)	184	120	144±16	136-145
K+(mmol/l)	7,9	2	4,6±1,2	3,5-5,1

úlceras cutâneas do pé infectada. Um doente (2%) apresentava um quadro de colecistite aguda e a um doente (2%) foi-lhe diagnosticada uma pancreatite aguda. Não foi identificado o foco infeccioso em 12 doentes (27%) (gráfico 8).. Foram identificados outros factores desencadeantes nomeadamente a suspensão de antidiabéticos orais em seis doentes (10%) e a utilização concomitante de medicação com efeitos secundários hiperglicemiantes em quatro doentes (6,6%) (gráfico 9).

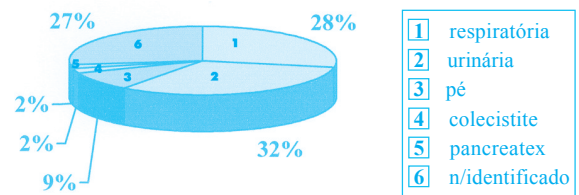


Gráfico 8 – Distribuição do tipo de infecções

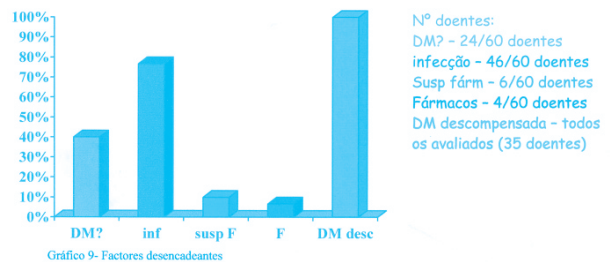


Gráfico 9 - Factores desencadeantes

Em relação à terapêutica efectuada foram administrados soros segundo o protocolo seguido no Serviço que preconiza a substituição de soros simples por soros glicosados sempre que os valores de glicemia capilar são inferiores ou iguais a 250 mg/dl. O ritmo inicial de

administração de soros foi em média de 1200 cc na primeira hora mas não foi possível quantificar o volume total de soros administrado pela ausência de registos fiáveis nos processos clínicos avaliados. Em todos os doentes avaliados, o soro glicosado foi introduzido nas primeiras 24 horas de internamento. A suspensão de soros foi variável, com uma suspensão máxima ao 10º dia, tendo a grande maioria dos doentes suspenso os soros nas primeiras 48 horas. A distribuição por número de doentes pode ser apreciada no quadro II.

Quadro II - Duração da Fluidoterapia

Duração da fluidoterapia	Nº doentes
< 24 horas	Onze
Às 48 horas	Dezoito
Ao 3º dia	Três
Ao 4º dia	Oito
Ao 5º dia	Três
Ao 6º dia	Um
Ao 7º dia	Um
Ao 8º dia	Um
Ao 9º dia	Dois
Ao 10º dia	Um

Inicialmente foi administrado cloreto de potássio endovenoso na dose média de 30 mEq por cada litro de soro sendo posteriormente modificada a dose com base em ionogramas séricos seriados efectuados. A quantidade total administrada também não foi possível quantificar pelas razões acima referidas. A dose média de insulina administrada foi de $61,4 \pm 42,1$ U / dia até ser introduzido o esquema fixo de insulino-terapia. A introdução do esquema fixo de insulina coincidiu sensivelmente com a suspensão dos soros e com o início da alimentação oral. Fizeram bomba de perfusão insulínica 12 doentes. Em todos os doentes foi administrada fraxiparina subcutânea na dose diária de 7500U. Cada doente fazia terapêutica específica da patologia associada.

A média de dias de internamento foi de $13,4 \pm 8,3\%$. A recuperação do estado de consciência pode ser observado no quadro III.

A mortalidade global foi de 20% (12/60). Dos 17 doentes que foram admitidos em coma faleceram cinco doentes (29%). Os restantes 12 doentes recuperaram o estado de consciência e tiveram alta melhorados. A mortalidade restante foi o resultado de intercorrências que surgiram no internamento. Quatro doentes faleceram por edema agudo do pulmão, dois após choque hipovolémico consequente

Quadro III - Recuperação do estado de consciência

Tempo de recuperação do estado de consciência	Nº doentes
< 24 horas	Doze
Às 48 horas	Vinte e três
Ao 3º dia	Três
Ao 4º dia	Cinco
Ao 5º dia	Dois
Ao 6º dia	Um
Ao 7º dia	Um
Ao 8º dia	Um
Ao 9º dia	Um
Ao 10º dia	

a hemorragia digestiva alta, um após uma tromboembolia pulmonar. Houve ainda outras complicações, nomeadamente um choque séptico e duas arritmias cardíacas que após tratamento adequado melhoraram.

CONCLUSÃO

A HD é uma das complicações agudas mais frequentes da DM. A hipoglicémia é a primeira causa de descompensação aguda da diabetes¹⁰ seguida do coma hiperosmolar. A cetoacidose tem-se tornado mais rara, aliás como demonstram os resultados do nosso estudo; apenas foram identificados sete doentes com coma cetoacidótico contra 60 doentes admitidos por coma hiperosmolar. Esta realidade traduz melhoria dos cuidados assistenciais embora ainda haja muito trabalho a desenvolver. De 1989 a 1991, nos Estados Unidos, a média anual de internamentos por DM excedeu 100,000 no caso de cetoacidose diabética, 4,500 comas cetoacidóticos, 10,800 comas hiperosmolares e 18,800 acidoses diabéticas¹¹. Os doentes com HD representam um número importante das urgências em diabetes e do número de internamentos por DM num serviço diferenciado (no nosso Centro foi de 3%). Pressupõe quadros médico e de enfermagem “treinados” a fim de que os maus resultados sejam minimizados.

A clínica de apresentação desta síndrome foi tipicamente a verificada em outros trabalhos existentes na literatura internacional pelo que realçamos apenas o facto de só 28% dos doentes estarem em coma. Esta constatação mais uma vez reforça a tendência de abandonar a terminologia de coma hiperosmolar. Todos os doentes apresentavam glicemias capilares superiores a 600 mg/dl e hiperosmolaridade significativa. Em 22% dos casos foi detectada cetonémia ligeira, não sendo por isso a

designação de hiperosmolaridade diabética não cetoacidótica também a mais correcta. Por tudo o exposto adoptámos a terminologia de hiperosmolaridade diabética como designação futura a adoptar.

O desencadeante infeccioso ocorreu em 76,6% dos doentes e, sendo as infecções urinárias e as respiratórias as mais frequentes, a sua prevenção o seu tratamento atempado e adequado são fundamentais. A sumária de urina e a urocultura devem ser pedidas por rotina no sentido de despistar infecções urinárias assintomáticas em doentes diabéticos. A administração das vacinas da gripe e a pneumocócica poderá estar indicada em todos os DM conhecidos de risco. Em termos gerais recomenda-se a vacinação de todos os indivíduos com mais de 65 anos (em alguns países aconselha-se a vacinação a partir dos 50 anos) e a todos os indivíduos portadores de doenças crónicas como a diabetes mellitus, independentemente da idade^{12,13}.

No nosso estudo, a doença era desconhecida em 40% dos doentes admitidos tendo sido a HD a forma de apresentação da doença. Segundo os ensinamentos da ADA é fundamental o rastreio da DM em doentes com idade superior ou igual a 45 anos ou mesmo em idades inferiores se existir risco acrescido¹³. Se se tivesse adoptado esse ensinamento podiam ter sido prevenidas muitas destas situações.

Esta situação poderia ter sido também prevenida se os doentes tivessem sido acompanhados em cuidados de saúde mais intensivos e provavelmente mais diferenciados, como documentam os níveis de HbA1C apresentados. A média de HbA1C nos doentes estudados foi muito elevada ($12,5 \pm 2,75\%$) pelo que autovigilância glicémica, o tratamento e a vigilância intensiva da DM são fundamentais no seguimento destes doentes¹³. A técnica de prevenção passa pelo apoio aos DM idosos, apoio domiciliário, apoio e educação dos familiares. Muitos doentes estão internados em instituições pelo que deve ser implementada a educação do pessoal auxiliar não só em relação às hipoglicemias como também alertar para a necessidade do autocontrolo glicémico. O atraso no diagnóstico das situações de descompensação glicémica contribui para o mau prognóstico destas entidades clínicas.

No nosso trabalho 60% dos doentes apresentavam problemas médicos concomitantes. Estes dados vão de encontro aos da literatura. Hamblin e al¹⁴ verificaram que cerca de 50% dos doentes têm patologias associadas e Small et al¹⁵ afirmam que em 30-68% dos doentes admitidos por HD a DM não está diagnosticada e não tratada o que atrasa e obscurece o diagnóstico. Além disso os sintomas apresentados são inespecíficos, podendo desviar a atenção

unicamente para as doenças concomitantes que os doentes apresentam. Sendo a maioria dos doentes diabéticos idosos, os sinais clínicos são muitas vezes confundidos com acidentes vasculares cerebrais, intoxicações, infecções ou tromboembolias⁶.

Nas terapêuticas das patologias concomitantes, devem ser conhecidos os efeitos hiperglicemiantes de alguns fármacos, nomeadamente os corticoides, diuréticos e beta-bloqueantes. Quando absolutamente necessários devem vigiar-se sistematicamente as glicemias capilares. Alertamos ainda para a necessidade de informação clínica e terapêutica dos doentes referenciados às instituições hospitalares.

É necessária uma codificação correcta destas situações e da existência de uma base de dados Nacional referente à população diabética no quadro da declaração de St Vincent¹³. O agrupamento correcto destas situações com base no diagnóstico de admissão dos doentes permite obter resultados estatísticos mais fidedignos. No nosso estudo, a incidência anual de HD foi de 12 casos, o que nos parece baixa. Este facto pode ser explicado pela atribuição menos correcta e menos específica do diagnóstico de admissão destes doentes, ou seja, muitos destes doentes, recuperados do estado HD são classificados simplesmente como DM descompensada. É-lhes atribuído um código diferente que não corresponde ao que realmente motivou o internamento do doente. Estes valores parecem por essa razão estar subestimados.

A quantidade, a qualidade e o ritmo de administração da fluidoterapia não pôde ser interpretado. Fica apenas a ideia de que administração de soros foi mais rápida de início com os respectivos ajustes sempre que coexistia insuficiência cardíaca congestiva ou outras doenças de sobrecarga hídrica, com posterior redução da velocidade de administração. Isto explica-se pela abordagem inicial do doente nos serviços de Urgência, locais em que a qualidade dos registos não consegue, por inúmeras circunstâncias, ser aperfeiçoada. Após internamento do doente no Serviço de Endocrinologia, sabe-se que houve substituição de soros sem glicose por soros glicosados sempre que a glicemia fosse inferior ou igual a 250 mg/dl. A dificuldade em efectuar estudos retrospectivos relaciona-se com a má qualidade dos registos nos processos clínicos. Existe necessidade de adoptar protocolos pré-estabelecidos que aliás existem no nosso Serviço, mas cujo registo rigoroso e intensivo é difícil. O aperfeiçoamento desse registo consegue-se com a implementação de estudos prospectivos.

A mortalidade é importante mesmo em Centros diferenciados, situando-se entre 30-40 % em algumas

séries⁶ e em estudos mais recentes entre 10 a 50 %^{1,16}. No nosso Centro a mortalidade em geral foi de 20% e a mortalidade dos doentes admitidos em coma foi de 29%, o que parece traduzir uma melhoria dos cuidados assistenciais destes doentes. A medida mais importante para diminuir a mortalidade do coma hiperosmolar é a melhoria da aprendizagem de doentes e pessoal de saúde relacionado. O tratamento mal conduzido destas situações são factores precipitantes em 21 a 38% dos doentes. Uma redução posterior da mortalidade pode ainda ser conseguida com o reconhecimento e o tratamento atempados das complicações, nomeadamente tromboembolias pulmonares, edema agudo do pulmão ou edema cerebral. Muitos destes doentes beneficiariam do tratamento em unidades de cuidado intensivo. A monitorização adequada de parâmetros clínicos e laboratoriais pode ser crucial⁶. É necessário enveredar esforços no sentido de dirigir o mais possível estes doentes para unidades de cuidado intensivo.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho só foi possível graças à colaboração de todo o Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos HUC. Do quadro clínico, para além dos autores referem-se: E. Geraldes, F. Carrilho, A. Fagulha, I. Paiva, F. Rodrigues, L. Gomes, C. Ribeiro, L. Ruas, D. Rodrigues, L. Barros, S. Paiva e C. Baptista.

BIBLIOGRAFIA

1. MATZ R: Management of the Hyperosmolar Hyperglycemic Syndrome. *American Family Physician* October 1, 1999
2. BARROS L, RIBEIRO C, BATISTA C: Cetoacidose e Coma hiperosmolar, *Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição* 1998; 7 (2): 163-175
3. MATZ R: Hyperosmolar nonacidotic diabetes (HNAD). In: Porte D, Sherwin RS, Ellenberg M, Rifkin H, eds *Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus*, 5th ed. Stamford, Conn: Appleton & Lange, 1997:845-60
4. CARROLL P, MATZ R: Uncontrolled diabetes mellitus in adults: experience in treating diabetes ketoacidosis and hyperosmolar nonketotic coma with low- dose insulin and a uniform treatment regimen. *Diabetes Care* 1983; 6:579-85
5. UMPIERREZ GE, KELLY JP, NAVARETTE JE, CASALS MM, KITABCHI AE: Hyperglycemic crisis in urban blacks. *Arch Intern Med* 1997; 157: 669-75
6. BERGER W, KELLER U: Treatment of diabetic ketoacidosis and non-ketotic hyperosmolar diabetic coma. *Ballière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1992; 6 (1)
7. MARSHALL SM, WALKER M, ALBERTI KGMM: Diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic non-ketotic coma. In Albery KGMM, DeFronzo, Keen H, Zimmet P (eds): *International Textbook of Diabetes Mellitus*. John Wiley & Sons Ltd, 1992; 1151-64
8. SIPERSTEIN: Diabetes ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Endoc Metab Clin North Am* 1992; 21 (2): 415-432
9. BUTTS DE: Fluid and electrolyte disorders associated with diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma. *Nursing Clin N Am* 1987; 22 (4): 827-36
10. EDGE JÁ, MATYKA K: Acute Complications of Diabetes. *Childhood and Adolescent Diabetes*. 1997; cap 13
11. FISHBEIN H, PALUMBO PJ: Acute metabolic complications in diabetes. National Diabetes Data Group, eds. *Diabetes in America*. 2nd ed. Washington, DC: National Institutes of Health, 1995; 283-91
12. ZIMMERMAN RZ: Adult vaccination, Part 1: Vaccines Indicated by Age. *The Journal of Family Practice* 2000; 49 (9): S 41-49
13. Recommendations 2001 American Diabetes Association. *Clinical Practice*. *Diabetes Care* 24 (1)
14. HAMBLIN PJ, TOPLESS DJ, CHOSICH N et al: Deaths Associated with diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Medical Journal of Australia* 1973-1988; 151:439-441
15. SMALL M, ALZARD A, MAC CUISE AC: Diabetic hyperosmolar nonketotic descompensation. *Quarterly Journal of Medicine* 1988; 66: 251-257
16. DELANEY MF, ZISMAN A, KETTYLE W: Diabetes ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma. *Endoc Metab Clin North Am* 2000; 29 (4): 683-705